

Aus dem Zentrum für Innere Medizin

der Philipps-Universität Marburg.

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold

Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

**Therapeutische Effizienz von Naftidrofuryl
auf die periphere arterielle Verschußkrankheit im Stadium II
unter besonderer Berücksichtigung der transkutanen
Sauerstoffpartialdruckmessung mittels Laufbandbelastung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Martina Christa Klauck

aus Dortmund

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 21.10.2004

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Professor Dr. med. B. Maisch
Betreuer: Professor Dr. med. J.A. Schmidt-Lucke
Referent: Professor Dr. med. U. Koehler
Korreferent: Privatdozent Dr. med. Gerdes

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Pathogenese der peripheren arteriellen Verschußkrankheit	4
1.2	Klinik der peripheren arteriellen Verschußkrankheit	5
1.3	Physiologie der peripheren Zirkulation.....	6
1.4	Mikrozirkulation.....	6
	1.4.1 Methoden zur Erfassung der Mikrozirkulation.....	9
1.5	Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung bei peripherer arterieller Verschußkrankheit	10
1.6	Therapie der peripheren arteriellen Verschußkrankheit.....	13
1.7	Naftidrofuryl	16
	1.7.1 Metabolische Effekte	18
	1.7.2 Serotonin (5-HT)	18
	1.7.3 Wirkung von Naftidrofuryl als 5-HT ₂ -Antagonist.....	20
	1.7.4 Wirkung von Naftidrofuryl auf die Hämorheologie.....	21
	1.7.5 Wirkung von Naftidrofuryl bei peripherer arterieller Verschußkrankheit.....	21
1.8	Ziel und Fragestellung der Studie	23
2	PATIENTEN UND METHODEN	24
2.1	Studienprotokoll.....	24
2.2	Patientenkollektiv.....	25
	2.2.1 Einschlußkriterien	25
	2.2.2 Ausschlußkriterien	25
	2.2.3 Patienten	27
2.3	Untersuchungstechnik	28
	2.3.1 Technische Geräte und Material.....	28
	2.3.1.1 Doppler-Ultraschall-Untersuchung	28
	2.3.1.2 Oszillographie	28
	2.3.1.3 Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung	29
	2.3.1.4 Applikation der Medikation	31
	2.3.2 Untersuchungsablauf.....	32

	2.3.2.1 Anamnese.....	33
	2.3.2.2 klinische Untersuchung.....	33
	2.3.2.3 Doppler-Ultraschall-Untersuchung.....	34
	2.3.2.4 Oszillographie in Ruhe/nach Belastung	34
	2.3.2.5 Durchführung der transkutanen Sauerstoffpartial- druckmessung.....	35
	2.3.2.6 Laborwerte	37
2.4	Statistische Methoden	38
3	ERGEBNISSE	39
3.1	Patientencharakteristika.....	39
3.2	Doppler-Ultraschall-Untersuchung	39
3.3	Laufbandbelastung	40
3.4	Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung.....	41
3.5	Laborwerte	43
3.6	Korrelationen und intraindividuelle Schwankungen.....	43
3.7	Regressionsrechnungen	45
3.8	Compliance	49
3.9	Nebenwirkungen und Studienabbrüche	50
3.10	Tabellenanhang	50
4	DISKUSSION	58
4.1	Diskussion der Methode.....	58
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	62
5	ZUSAMMENFASSUNG	74
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	76
7	LITERATURVERZEICHNIS	77
8	ANHANG.....	89

1. **EINLEITUNG**

Die chronischen ischämischen Erkrankungen stellen in der Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik eine der wichtigsten Krankheitsgruppen dar. Unter diesen sogenannten Durchblutungsstörungen kommt der Claudicatio intermittens, d.h. dem Auftreten von Schmerzen in der unteren Extremität bei muskulärer Belastung aufgrund einer Sauerstoffminderversorgung, eine besondere Bedeutung zu. Die Höhe des Gewebesauerstoffpartialdruckes ist gegenüber Gefäßgesunden um etwa die Hälfte reduziert {Ehrly et al. 1977, Hauss 1978, Sunder-Plassmann et al. 1981, Creutzig et al. 1985}.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht, die Frage nach der Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff durch Messungen des Gewebesauerstoffpartialdruckes direkt in der ischämischen Muskulatur in Ruhe sowie unter Belastung zu klären. Durch die Methode der transkutanen Sauerstoffdruckmessung (tcPO₂), ist die Messung des arteriellen Gewebesauerstoffpartialdruckes durch die Haut möglich. Als nicht-invasive und kontinuierliche Methode dient sie zur Erfassung der Mikrozirkulation und wird zunehmend zur Definition einer kritischen Extremitätenischämie herangezogen {Creutzig et al 1995, Oghi et al. 1981}. Hierbei sind besonders die physiologischen und pathophysiologischen Unterschiede in Bezug auf die Struktur und Hämodynamik der Kapillaren zu berücksichtigen, die in der Peripherie im Bereich der Haut und Muskulatur verschiedenartig angelegt sind {Braverman 1997}.

Im Stadium der Claudicatio intermittens ist der klassische Parameter zur Einschätzung des Schweregrades die Gehstrecke, welche mit Hilfe von Belastungstests ermittelt wird. Dazu stehen u.a. die postokklusive reaktive Hyperämie sowie die Messung des tcPO₂ während aktiver Belastung des Patienten auf dem Laufband zur Verfügung. Während bei Gesunden der tcPO₂ unter Laufbandergometrie gleich bleibt oder noch ansteigt, fällt er bei Patienten mit Claudicatio intermittens ab. Dies erklärt sich aus der Umverteilung der arteriellen Durchblutung zwischen Haut und Muskulatur.

Die Therapie der pAVK im Stadium der Claudicatio intermittens besteht neben der Bekämpfung der Risikofaktoren und einem regelmäßigen Gehtraining {Girolami et al. 1999, Williams et al. 1991} in der Behandlung mit hämorheologisch aktiven Substanzen wie z.B. Naftidrofuryl, Pentoxifyllin oder

Prostaglandin E₁ {Ciuffetti et al. 1994, Cooke und Ma 1995, Dormandy 1996, Haustein 1997, Girolami et al. 1999, Moody et al. 1994, Scheffler et al. 1994/1998/1999}. Allerdings sind diese vasoaktiven Substanzen in den letzten Jahren in ihrer klinischen Bedeutung bzw. Wirksamkeit des öfteren in Zweifel gezogen worden.

Naftidrofuryl, ein Serotonin-Antagonist, führte jedoch in mehreren placebo-kontrollierten Studien zu einer Verbesserung der maximalen Gehstrecke während Laufband-Belastung {Clyne et al. 1980, Trübestein et al. 1984, Adhoute et al. 1986, Maloteaux et al. 1986, Kriessman et al. 1988, Adhoute et al. 1990, Lehert et al. 1994, Kieffer et al. 2001}. Seine klinische Wirksamkeit resultiert aus der Hemmung der durch 5-Hydroxytryptamine induzierten arteriellen Kontraktion {Maloteaux et al. 1986, Wiernsperger 1994}, verminderter Plättchenaggregation {Lehert et al. 1994, Maloteaux et al. 1986, Barradas et al. 1994}, einer Verbesserung des Metabolismus von ischämischen Zellen {Elert et al. 1976}, sowie vor allem aus verschiedenen Effekten auf die Mikrozirkulation {Jung et al. 1987, Jung und Kieseewetter 1989}.

Bisher wurde häufig die von dem Patienten angegebene subjektive Gehstrecke als einzige Entscheidungshilfe für den Einsatz von medikamentösen Therapiemaßnahmen herangezogen {Cachovan 1997}.

Die Beurteilung der Therapie dieser Phamaka erfordert jedoch den Einsatz von Methoden zur direkten Untersuchung der Mikrozirkulation. Somit hat die Messung des tcPO₂ auch in der Therapiekontrolle Bedeutung erlangt. Verfahren wie z.B. die Bestimmung der Doppler-Druckwerte messen lediglich die Globalveränderungen der gesamten Extremität, ohne Unterscheidung zwischen Haut- und Muskeldurchblutung.

Es wäre daher wünschenswert, das Ausmaß der reduzierten Gehleistung und den Effekt einer therapeutischen Maßnahme so zu erfassen, dass eine objektivierbare und reproduzierbare Beurteilung der klinischen Wirksamkeit (z.B. eine Zunahme der Durchblutung in einem umschriebenen, perfundierten Muskelareal am Patienten) möglich wird.

Der Zweck dieser Studie war somit, durch die Erfassung der Mikrozirkulation mit Hilfe der tcPO₂-Messung die Beeinflussung der Hautdurchblutung durch das vasoaktive Medikament Naftidrofuryl bei pAVK-Patienten im Stadium IIb über einen Zeitraum von 12 Wochen zu untersuchen und ein objektives Kriterium zur Therapiekontrolle zu erhalten.

1.1 **Pathogenese der arteriellen Verschußkrankheit (pAVK)**

Die Arteriosklerose oder auch aufgrund der die Sklerose begleitenden bzw. auslösenden Intimaveränderungen Atherosklerose genannt, stellt einen polyätiologischen Krankheitsprozess dar, bei dem sich primäre Alterungsvorgänge der Arterien und sekundäre, die Gefäßwände betreffende, metabolische Anomalien in ihren Wirkungen überlagern. Bei der peripheren arteriellen Verschußkrankheit (pAVK) kommt es folglich durch eine atherosklerotische Plaque (Atherom) zu einer Verlegung der großen Transportarterien mit daraus resultierenden Funktionseinschränkungen der betroffenen Extremität. Diese Einschränkungen beginnen mit der Abnahme der Gehstrecke bis hin zum Ruheschmerz und zur Nekrose.

Jedoch ist die arterielle Verschußkrankheit keineswegs allein ein Problem der arteriellen Transportgefäße, sondern sie hat in Abhängigkeit von Typ, Lokalisation und Ausmaß der Gefäßwandveränderung eine Störung der Mikrozirkulation im Bereich der Endstrombahn der betroffenen Gefäße und der umgebenden Gewebe zur Folge.

Gefördert wird die Entstehung der Atherosklerose durch mehrere Risikofaktoren, wobei bei der pAVK der Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie, die Hyperlipoproteinämie und der Diabetes mellitus im Vordergrund stehen {Bollinger 1993}. Neuere Studien zeigen, dass insbesondere dem Lipoprotein a besondere Beachtung geschenkt werden muss {Couderc und Maachi 1999; Kronenberg et al. 1996}. Die Prävalenz der pAVK hängt außerdem vom Alter, der Lokalisation der Gefäßwandveränderung und dem Geschlecht ab. Es ist gesichert, dass periphere Arteriopathien bei Männern dreimal häufiger vorkommen als bei Frauen. Im 8. Lebensjahrzehnt findet jedoch ein Ausgleich zwischen den Geschlechtern statt.

1.2 Klinik der pAVK

Die 1954 von FONTAINE aufgestellte klinische Einteilung der Schweregrade in Grad I-IV (s. Tabelle 1) ist auch heute noch Basis der diagnostischen Bewertung und differentialtherapeutischen Entscheidungen.

Tab. 1 Klinische Stadieneinteilung nach FONTAINE

(Unterteilung in Stadium IIa und IIb nicht in Originalklassifikation enthalten)

Stadium	Beschwerden	Kompensation	Befund
I	keine oder uncharakteristische Missempfindungen	vollständig	partielle Einengung
II IIa > 200 m Gehstrecke IIb < 200 m Gehstrecke	Claudicatio intermittens	teilweise	hochgradige Stenose, Verschluss
III	Ruheschmerz	schlecht	schlecht kollateralisierter Verschluss
IV	Nekrosen	fehlend	multiple Stenosen und Verschlüsse

Im Stadium II der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, welches entsprechend der zurücklegbaren Gehstrecke in IIa und IIb unterteilt wird, kommt es zu den typischen Claudicatio intermittens Beschwerden. Hierunter versteht man das Auftreten ischämisch-hypoxischer Symptome nicht unter Ruhebedingungen, sondern erst bei entsprechender muskulärer Belastung. Die Patienten berichten abhängig von der Gehgeschwindigkeit, der Steigung der Gehstrecke und der Bodenbeschaffenheit über krampfartige Schmerzen, starke Ermüdungserscheinungen bzw. Spannungsgefühl. Die Lokalisation des Schmerzes gibt einen Hinweis auf den Ort des hämodynamisch relevanten arteriellen Strombahnhindernisses, wobei der Schwerpunkt der Beschwerden meist eine Etage tiefer liegt als der Verschlussprozess.

1.3 Physiologie der peripheren Zirkulation

Der periphere Kreislauf lässt sich in ein arterielles Hochdruck- und Widerstandssystem mit kleinem Gesamtquerschnitt, ein kapazitives venöses Niederdrucksystem und ein kapilläres Austauschsystem mit großem Gesamtquerschnitt einteilen.

Gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz wird die Stromgröße von Druckgefälle, Gefäßquerschnitt, Gefäßlänge, peripherem Widerstand und der Viskosität bestimmt. Der Blutfluss wird dabei vom Gefäßquerschnitt am stärksten beeinflusst. Während das Druckgefälle den Fluss linear steigert, verursacht eine Gefäßerweiterung eine Erhöhung des Flusses in der vierten Potenz. Eine Abnahme des peripheren Widerstandes führt zu einer Abnahme des poststenotischen Druckes, zu einem entsprechenden Anstieg der Stromstärke und damit zu einer Zunahme des Durchflusses. Es ist daher verständlich, dass eine Einengung in Höhe der Femoralarterie eine starke Reduktion des Flussvolumens bewirkt. Dabei kann die Durchblutung in Ruhe noch ausreichen, so dass keine Missempfindungen entstehen, während unter Belastung die Durchblutung nicht mehr ausreicht und ischämische Beschwerden in der Wadenmuskulatur auftreten {Trübestein 1994}.

1.4 Mikrozirkulation

Die oben beschriebenen atherosklerotischen Veränderungen mit der daraus resultierenden Stenosierung der Arterien führen jedoch nicht zwangsläufig zu einer klinisch relevanten Minderdurchblutung der poststenotisch gelegenen Gefäßbezirke, sondern erst wenn eine kritische Grenze der Stenosierung von ca. 80 % überschritten ist. Es kommt zu Störungen der Mikrozirkulation, zum einen primär durch die Wandveränderung der Mikrogefäße selbst (Gefäße mit einem Durchmesser $< 300 \mu\text{m}$) sowie sekundär {Kriessmann und Radler 1973; Folkow 1967; Lassen und Westling, 1969} durch die veränderten Strömungsbedingungen und Fließeigenschaften des Blutes distal der Stenosen mit inadäquater Verteilung des noch zur Verfügung stehenden Blutangebotes (Steal-Phänomen). Bei der peripheren arteriellen Verschluss-

krankheit ist vor allem die Skelettmuskulatur und die Haut der oberen und unteren Extremitäten betroffen, die von den atherosklerotischen Gefäßen versorgt werden. Durch den erniedrigten transmuralen Druck, der physiologischerweise die glatten Muskeln der Gefäßwände zur Kontraktion stimuliert, sowie durch die lokale Akkumulation von Metaboliten wie Laktat und Pyruvat {Kriessmann und Radler 1973; Folkow 1967; Svedman et al. 1982} und der daraus resultierenden Hypoxämie und Azidose wird die Funktion der Widerstandsgefäße beeinträchtigt. Die genannten Metabolite interferieren mit der Funktion der Gefäßsphinkter der Kapillaren, was zu mikrozirkulatorischer Blutverteilungsstörung (Maldistribution) auf der Basis einer funktionellen Shuntdurchblutung führt. Dabei kommt es zu einer präferentiellen Durchströmung kurzer, nicht-nutritiver Kapillaren und somit funktionellem Kurzschluss der längeren Kapillaren mit anschließender Verzögerung im Abtransport der Metaboliten {Ehrly et al. 1983} und verminderter lokaler Sauerstoff-Extraktion aus dem Blut {Ehrly 1981}. In der Folge entstehen Perfusionsverteilungsstörungen. Die Umverteilung der Perfusion reduziert somit die nutritive und verstärkt die funktionelle Shuntdurchblutung. Dies hat für die betroffenen Gewebe eine reduzierte Ver- und Entsorgungsleistung zur Folge {Slaaf et al. 1987}. Als Kompensationsmechanismen, mit dem Ziel, die Blutzufuhr im Bereich der nutritiven Kapillaren zu erhöhen, um den Sauerstoff- und Substrattransport wieder herzustellen, erfolgt die metabolisch sowie myogen bedingte Vasodilatation der präkapillaren Widerstandsgefäße sowie die Ausbildung von Kollateralgefäßen. Im Stadium I der pAVK sind diese Kompensationsmechanismen suffizient, so daß trotz atherosklerotischer Veränderungen der Makrozirkulation Beschwerdefreiheit besteht. Im Stadium II reicht die Kompensation jedoch nur in Ruhe aus, unter Belastung kommt es zu einer eingeschränkten Hyperämie und folglich zu einer inadäquaten Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff. In Ruhe führt die postokklusive, bei pAVK-Patienten chronische, Vasodilatation wahrscheinlich zu einer normalen bzw. über ihren Bedarf hinausgehenden Perfusion der proximal gelegenen Extremitätenabschnitte (Luxusperfusion), während weiter distal gelegene Bezirke (nutritive Kapillaren) von der für sie notwendigen Blutversorgung weitgehend abgeschnitten sind ("letzte Wiesen") {Ehrly und Schroeder 1979; Ehr-

ly 1980}. Trotz hoher Gesamtdurchblutung ist die Gewebeversorgung durch die Verkleinerung der effektiven Austauschflächen reduziert {Schroeder 1966}.

Es wird vermutet, dass auch unter muskulärer Belastung diese Störung der Mikrozirkulation eintritt und der Körper dem Spüleffekt zum Auswaschen der Metabolite den Vorrang vor der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen gibt {Ehrly 1983}.

Zusätzlich kommt es aufgrund des verminderten Blutflusses zu einer Verringerung der Scherkräfte mit einer negativen Auswirkung auf die Rheologie. Bei Unterschreiten einer „kritischen Fließschubspannung“ entstehen mikrozirkulatorische Stasephänomene. Insbesondere die Aggregationsneigung der Erythrozyten (Sludge-Phänomen) in horizontal verlaufenden Gefäßen führt zu einer Zellsedimentation und zum Flussstillstand. Im Bereich der postkapillären Venolen distal der Gefäßverschlüsse kann die Strömungsgeschwindigkeit durch die metabolisch ausgelöste Vasodilatation extrem erniedrigt sein, so dass es zusammen mit dem ebenfalls erniedrigten strömungswirksamen Druck zur Stase und somit Blockierung des Abstromes aus dem Kapillargebiet kommt.

Die Pathophysiologie der pAVK hängt also nicht nur von dem verbliebenen totalen Blutfluss in den atherosklerotisch veränderten Gefäßen und dem damit verbundenen verminderten O₂-Angebot ab, sondern ebenso von der Qualität der Mikrozirkulationsstörungen. Durch Entwicklung eines postokklusiven Niederdrucksystems kann der mikrovaskuläre Fluss kompensationsabhängig temporär oder permanent nicht mehr aktiv reguliert werden. Er folgt passiv den regionalen Druckschwankungen {Ehrly u. Schröder 1979; Folkow 1967; Pries et al. 1990}.

Somit sind Veränderungen der kutanen Mikrozirkulation im ischämischen Bein ein Indikator für eine bestehende Gefäßinsuffizienz.

1.4.1 Methoden zur Erfassung der Mikrozirkulation

Die Erfassung der dynamischen Mikrozirkulationsänderungen ist mit den Techniken der klinisch-angiologischen Untersuchungsmethoden wie die Bestimmung des systolischen Knöcheldruckindex (Doppler-Index) mit Hilfe des Ultraschall-Doppler-Meßgerätes oder der mechanischen Oszillographie nicht möglich. Diese Verfahren liefern zwar Informationen über die makrohämodynamischen Kompensationen der vorgeschalteten Strombahnhindernisse, sind jedoch nicht in der Lage, die Veränderungen der Endstrombahn zu erfassen und somit das tatsächliche Ausmaß der peripheren Zirkulationsstörung zu präzisieren. Insbesondere sind sie zur quantitativen Beurteilung der leichteren pAVK Stadien I und II nur bedingt geeignet.

Das Doppler-Ultraschall-Verfahren hat zudem den Nachteil, daß es bei Vorliegen einer Mediasklerose insbesondere bei Diabetikern und Dialysepatienten infolge Inkompressibilität der versteiften Gefäßwand zu einer Messung falsch hoher Werte kommt {Huch et al. 1976}. Des weiteren ist, abgesehen davon, daß bei Patienten mit pAVK die Arterien mit der Dopplersonde nur schwer zu orten sind, diese Methode unter Belastung nicht einsetzbar.

Die Oszillographie erlaubt keine direkten Rückschlüsse auf die Durchblutung, da die arterielle Pulswelle von Schlagvolumen, Systemdruck, peripherem Widerstand und Gefäßwandbeschaffenheit beeinflusst wird. Es können keine verbindlichen Normalwerte für Amplitudenhöhe und Kurvenform gegeben werden.

In der Klinik gebräuchliche Verfahren zur Erfassung der Mikrozirkulation sind zum einen die Fluoreszenzangiographie und die Thermographie, die eine flächenhafte Erfassung von Perfusionsverteilungsmustern erlauben und zum anderen Methoden, die nur einen punktuellen Messwert liefern. Dazu gehören die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcPO₂-Messung), Laser-Doppler-Flowmetrie, Isotopenclearance und die Kapillarmikroskopie.

1.5 Transkutane Sauerstoffpartialdruck-Messung bei pAVK

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes, die bereits eine weite Verbreitung in der Neonatologie und der Intensivmedizin gefunden hat {Huch et al. 1976}, wurde 1978 von Tonnesen erstmalig im Zusammenhang mit der peripheren arteriellen Verschußkrankheit beschrieben.

Mit der $tcPO_2$ -Methode lässt sich die thermisch induzierbare Hyperämie der dermalen Kapillaren, die sich aus den subkutan verlaufenden Kandelaberarterien abzweigen, indirekt anhand des transdermal durch das Stratum corneum diffundierenden Sauerstoffes messen {Sunder-Plassmann et al. 1986}.

Die transkutane Sauerstoffelektrode liefert eine selektive Aussage über die nutritive Kapillarzirkulation der Haut. Zur Thermoregulation benötigtes Blut fließt durch arterio-venöse-Kurzschlüsse und kann grundsätzlich keinen Sauerstoff an das Gewebe abgeben, so daß dieser Teil der Durchblutung nicht erfasst wird {Sunder-Plassmann und Abendroth 1994}.

Die Höhe des transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdruckes ($tcPO_2$) ergibt sich aus dem Verhältnis von Sauerstoffangebot zu lokalem Sauerstoffverbrauch. Da das Sauerstoffangebot sowohl durch die Größe des Blutflusses als auch durch den Sauerstoffgehalt des Blutes bestimmt wird, sind beide Faktoren für die Höhe des $tcPO_2$ verantwortlich {Lemke und Klaus, 1984}.

Die transkutane PO_2 - Bestimmung wird mit einer heizbaren Platinelektrode nach Clark durchgeführt. Auf der nicht beheizten Haut liegt der $tcPO_2$ der Haut nahe bei Null, da die lokale Gefäßregulation den Blutfluss im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch gering hält. Durch lokale Erwärmung der Haut auf $43-45^\circ C$ wird die Gefäßreaktion ausgeschaltet. {Batay-Csorba et al. 1987} Eine völlige Aufhebung der lokalen Gefäßreaktion wird erreicht, wenn die Gefäße durch den Wärmereiz maximal dilatiert sind {Eickhoff und Jacobson 1980, Eickhoff et al. 1980}. Daraufhin kommt es bei stabilen Kreislaufverhältnissen beim Gefäßgesunden zu einer exzessiven Hyperämie an der entsprechenden Messstelle. Nur unter diesen Bedingungen spiegelt der transkutan gemessene PO_2 den arteriellen PO_2 (AP_2) wider {Franzeck 1991}. In dem Bereich der exzessiven Hyperämie kann es mit steigender Elektrodentempe-

ratur nicht mehr zu einer Zunahme der Durchblutung sowie des $tcPO_2$ kommen {Franzeck et al. 1982, Huch et al. 1981, Creutzig et al. 1987}.

Beim Verschlusskranken ist die induzierbare Hyperämie so stark eingeschränkt, daß zwischen dem kapillären PO_2 und dem transkutan gemessenen PO_2 ein erheblicher Diffusionsgradient bestehen kann.

Tonnesen untersuchte die Sauerstoffversorgung am Vorfuß bei Patienten mit klinisch bedrohlicher Ischämie und fand bei diesen Patienten eine Reduzierung der $tcPO_2$ -Werte bis auf 0 mmHg. Des weiteren wurde ein Anstieg des $tcPO_2$ nach erfolgreicher Gefäßrekonstruktion beobachtet.

In den darauffolgenden Jahren erschienen die ersten größeren klinischen Arbeiten {Borzykowski und Krähenbühl 1981, Eickhoff und Engell 1981, Franzeck et al. 1981, Matsen et al. 1980, Oghi et al. 1981, Sunder-Plassmann et al. 1981} und es wurden vielfältige Fragestellungen bezüglich des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes untersucht:

- Relation der $tcPO_2$ -Werte zum klinischen Stadium der pAVK {Bongard und Krähenbühl 1984, Clyne et al. 1982, Ruckley et al. 1978, Hauser und Shoemaker 1984, Oghi et al. 1981}
- Eignung der Methode zur angiologischen Basisdiagnostik {Batay et al. 1987, Byrne et al. 1984, Cina et al. 1984, Esato et al. 1987, Hauser und Shoemaker 1983, Lusiani et al. 1988, Mannarino et al. 1987, Modesti et al. 1987, Reuter et al. 1987, Scheffler und Rieger 1992, Schmidt et al. 1987, Wyss et al. 1984}
- Abschätzung der Extremitätengefährdung durch Ischämie {Bongard und Krähenbühl 1988, Oghi et al. 1986, Wyss et al. 1987}
- Methode zur Beurteilung eines revaskularisierenden Eingriffes {Bouroz-Joly et al. 1997, Eickhoff und Engell 1981, Gannon et al. 1986, Kram und Shoemaker 1984, Moosa et al. 1988, Wyss et al. 1987}
- Eignung der Methode zur Festlegung von optimalen Amputationshöhen und Beurteilung der Wundheilungstendenz {Burgess et al. 1982, Franzeck et al. 1982, Ito et al. 1984, Hamann und Cyba-Altunbay 1995, Katsamouris et al. 1984, Scheffler und Rieger 1992}

- Beurteilung der Auswirkungen einer konservativen Therapie auf die Hautdurchblutung {Caspary et al. 1988, Creutzig et al. 1984, Creutzig et al. 1989, Creutzig et al. 1991, Ehrly und Saeger-Lorenz 1987, Lemke und Klaus 1984, Sunder-Plassmann et al. 1981, Mouren et al. 1998}

Die Autoren zeigten in Übereinstimmung, daß es parallel zum klinischen Stadium und der fortschreitenden Ischämie zu einer signifikanten Erniedrigung des $tcPO_2$ kommt. Bei Patienten mit arterieller Verschußkrankheit ist die thermisch induzierbare Hyperämie massiv eingeschränkt. Die antransportierte O_2 -Menge wird durch Diffusion und Verbrauch der über den Kapillaren liegenden Hautschichten soweit vermindert, daß zwischen aufliegender Elektrodenmembran und Kapillaren ein signifikantes PO_2 -Gefälle entsteht. Im Vergleich zum Gefäßgesunden lässt sich daher an der unteren Extremität ein niedrigerer $tcPO_2$ messen, der je nach Verschlusslokalisation und Schwere der Durchblutungsstörung vom Oberschenkel zum Fußrücken immer weiter absinkt {Sunder-Plassmann et al. 1986}.

Allerdings konnte bisher eine ausreichende Trennung von Gefäßgesunden gegenüber pAVK-Patienten nur in Stadien ausgeprägter Ischämie (Stadium III/IV) gezeigt werden {Reuter et al. 1987, Scheffler und Rieger 1992}. Bei diesen schweren Krankheitsstadien besteht ein verminderter $tcPO_2$ in Ruhe, welcher somit Anwendung bei der Festlegung der Amputationshöhe findet. Hingegen konnte für die milderen pAVK-Stadien I und II bisher noch keine klinische Relevanz der $tcPO_2$ -Messung in Ruhe bewiesen werden {Katsamouris et al. 1984, Scheffler und Rieger 1992}. Es zeigte sich, daß im Stadium der Claudicatio intermittens zusätzlich Belastungstests erforderlich sind {Ehrly et al. 1986, Ehrly und Schroeder 1978, Hauser und Shoemaker 1982, Holdich et al. 1986, Kram et al. 1985, Mannarino et al. 1987, Modesti et al. 1987, Schmidt et al. 1987}.

1.6 Therapie der pAVK

Die Therapie hängt bei der pAVK von der Lokalisation und dem entsprechenden Schweregrad ab. Neben prophylaktischen Verfahren wie Nikotinabstinenz, positiver Beeinflussung der Risikofaktoren und Thrombozytenfunktionshemmung können konservative, interventionell-radiologische (PTA, Stent-Implantation, Thrombolyse) und operative Verfahren angewandt werden.

Zu den konservativen Verfahren gehören:

- physikalische Therapie - Gehtraining
- vasoaktive Substanzen p.o./i.v./i.a. (Buflomedil, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Prostaglandin E₁, Prostacyclin (Iloprost))
- Haemodilution und Infusion von Hydroxyethylstärke
- Antithrombotische Therapie (Aspirin, Ticlopidin)
- Lipidsenker (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Simvastatin, Pravastatin))
- Fibrinolytika (Streptokinase, Urokinase)

Die positive Wirkung eines Gehtrainings im Stadium II ist gut belegt {Ernst und Fialka 1993, Girolami et al. 1999, Radack und Wyderski 1990, Gardner et al. 1999}. Die Wirkung erklärt sich aus einer Verbesserung der Mikrozirkulation, der metabolischen Kapazität des Skelettmuskels, einer Zunahme der Kollateralgefäße und einer besseren Koordination im Bewegungsablauf {Sanchez et al. 1991}. Vor allem ein unter Aufsicht durchgeführtes Gehtraining erzielte eine deutliche Verbesserung der Gehstrecke {Clifford et al. 1980, Jonason et al. 1979}.

Seit über 30 Jahren gibt es zahlreiche klinische Studien mit in vivo und in vitro Experimenten zur Klärung klinisch relevanter Wirkmechanismen der sogenannten „vasoaktiven“ Substanzen.

Für eine Reihe von vasoaktiven Medikamenten, insbesondere Buflomedil, Naftidrofuryl und Pentoxifyllin, ist durch doppelblinde und placebokontrollierte Studien eine signifikante Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke statistisch nachgewiesen worden {Adhoute et al. 1990, De Felice et al. 1990, Lehert et al. 1994, Scheffler 1994}. Unter Berücksichtigung der

Methodik sind jedoch nur wenige dieser Studien vergleichbar und hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz beurteilbar. {Chamontin und Boccalon 1995}. Ebenso liegen Studien vor, die belegen, dass die therapeutischen Effekte dieser Pharmaka im Rahmen der Verbesserung liegen, die ausschließlich durch konsequentes Gehtraining erreicht werden können {Bollinger 1988, Scheffler 1994}. Bollinger konnte zudem zeigen, dass es bei einer seit wenigen Wochen oder Monaten bestehenden Claudicatio intermittens zu einer spontanen Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke kommen kann {Bollinger 1979}. Die Erfolge, die durch eine medikamentöse Therapie erzielt wurden, scheinen des weiteren gemindert, wenn man berücksichtigt, daß es in den meisten Studien, in denen Patienten mit Placebo behandelt wurden, ebenfalls zu signifikanten Verbesserungen der Gehstrecke kommt {Radack und Wyderski 1990}.

Insgesamt bleibt somit anzumerken, daß der Einsatz der Vasoaktiva nach wie vor als umstritten anzusehen ist und nach modernen Kriterien eine Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist.

Der Einsatz vasoaktiver Medikamente bei Patienten im Stadium II der pAVK führte in den letzten Jahren zu Diskussionen, ob Vasodilatoren bei systemischer Einnahme ebenfalls eine Vasodilatation gesunder Gefäßareale und somit einen Abfall des arteriellen Blutdruckes hervorrufen können. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß es bei substanzspezifischer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu einer entsprechenden, dosisabhängigen Zunahme des Herzminutenvolumens und damit nicht zu einem Abfall des systemischen Blutdruckes kommt {Davies et al. 1992, Lepetit et al. 1992, Oudart 1990}. Eine durchblutungssteigernde Wirkung konnte bei pAVK-Patienten allerdings nicht in allen Studiendesigns festgestellt werden {Depairon et al. 1991, Scheffler und Driessen 1998}. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei der Vasodilatation um den bislang einzigen Mechanismus, der in-vivo unmittelbar nachzuweisen war {Scheffler und Driessen 1998}.

Vasoaktive Medikamente scheinen durch eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes, des peripheren Stoffwechsels, der Erythrozytenflexibilität und einer Hemmung der Thrombozytenaggregation eine Verbesserung der Mikrozirkulation in minderperfundierten Arealen zu bewirken.

Abgesehen von der hemmenden Wirkung auf die Thrombozytenaggregation, die aufgrund der erhöhten Thrombozytenaggregationsneigung bei pAVK-Patienten sinnvoll erscheint, müssen die übrigen hämorheologischen Effekte jedoch kritisch betrachtet werden. Es wird vermutet, dass die herabgesetzte Filtrierbarkeit von Vollblut oder Erythrozytensuspensionen weniger auf erythrozytäre Substanzeffekte als auf deren Einflüsse auf die passive Leukozytenverformbarkeit in vitro zurückzuführen ist {Armstrong und Heistad 1990, Nash et al. 1991, Scheffler und Driessen 1998}. Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften von Buflomedil und Naftidrofuryl ist ein Einfluss auf die Erythrozytenverformbarkeit insofern fraglich, da Erythrozyten weder über α - noch 5-HT₂-Rezeptoren verfügen. Außerdem konnten Diehm et al. sowie Ernst et al. zeigen, dass nahezu identische Effekte bereits nach einem reinen Gehtraining gemessen werden können {Diehm et al. 1990, Ernst et al. 1993}.

Auch wenn die statistisch signifikante Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke nicht zwangsläufig eine klinische Relevanz und somit subjektive Verbesserung für den einzelnen Patienten bedeutet {Mahler 1981, Spengel et al. 1999}, stellen die vasoaktiven Medikamente jedoch in Einzelfällen, z.B. für Patienten, bei denen die Voraussetzungen für ein Gehtraining oder einen rekonstruktiven chirurgischen Eingriff aufgrund der gefäßanatomischen Verhältnisse bzw. die Bedingungen für eine Operabilität nicht gegeben sind, eine Therapieoption dar.

1.7 Naftidrofuryl

- chemische und physikalische Eigenschaften

Naftidrofuryl wurde erstmalig von Szarvasi und Mitarbeitern {Szarvasi et al. 1966} synthetisiert. Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat ist ein weißes, geruchloses, wasserlösliches Pulver. Die Strukturformel des 3-(1-Naphthyl)-2-tetrahydrofurfuryl-propionsäure-β-N,N-diethylaminethyl-esters als Hydrogenoxalat lautet:

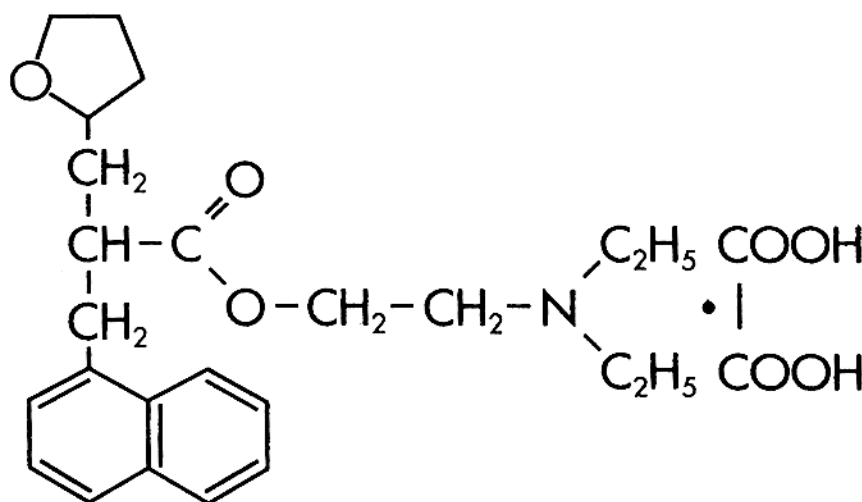


Abb. 1: Strukturformel Naftidrofuryl

- Pharmakokinetik

Beim Menschen liegt die freie Base nach der Aufnahme ins Blut zu etwa 65% an Plasmaprotein gebunden vor. Eine Kopplung an korpuskuläre Bestandteile des Blutes findet nicht statt. Die Elimination erfolgt überwiegend renal in Form saurer Metaboliten, die zu 96-100% an Glucuronsäure und/oder Sulfat konjugiert sind. Lediglich 0,2% Naftidrofuryl sind unverändert im Urin nachzuweisen {Hildebrand 1983}. Die Metaboliten besitzen keine pharmakologische Aktivität und sind nicht toxisch.

Der Plasmaspiegel nach einer Mehrfach-Applikation von 2 x 100 mg Naf-tidrofuryl in Kapsel-Form (3 x täglich über 8 Tage) beträgt:

C_{max} (ng/ml) $624,9 \pm 208,2$

Bei älteren Menschen ist der Plasmaspiegel höher und die Elimination gegenüber gesunden Probanden verzögert, so dass eine Dosisreduktion erforderlich ist {Barradell und Brogden 1996}.

- Pharmakodynamik

Naftidrofuryl zeichnet sich dadurch aus, daß es ein metabolisches und vasoaktives Wirkprofil zeigt. Naftidrofuryl verbessert den aeroben Glukosestoffwechsel durch Aktivierung der Succinatdehydrogenase unter Belastung {Shaw und Johnson 1975}, die Durchblutung und die durch Ischämie bedingten Gefäßschäden durch spezifische Hemmung des Serotonin-Rezeptors (5-HT₂-Rezeptors) an intakten und de-endothelialisierten Gefäßen {Hollenberg und Nie 1990, Maloteaux et al. 1986, Wiernsperger 1994}.

1.7.1 **Metabolische Effekte**

In vitro wurden zellprotektive Effekte gefunden, die auf eine Stimulation des Zellstoffwechsels zurückzuführen sind {Toussaint et al. 1994}.

Durch seine Wirkung auf die Succinatdehydrogenase steigert Naftidrofuryl die ATP-Produktion und senkt folglich den Laktatspiegel {Elert et al. 1976, Meynaud et al. 1973, Michiels et al. 1993, Toussaint et al. 1994}. Verschiedene Autoren konnten zeigen, daß Naftidrofuryl die Organperfusion bei peripheren und cerebralen Ischämien verbessert. Im Bereich therapeutischer Medikamentenkonzentrationen konnte keine Vasodilatation mit den typischen Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall oder das Auftreten eines Steal-Phänomens nachgewiesen werden {Davies et al. 1992, Lepetit et al. 1992, Oudart 1990, Wiernsperger 1994}. Naftidrofuryl führte sogar zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens {Heidrich et al. 1972, Heidrich 1985}.

1.7.2 **Serotonin (5-HT = 5-Hydroxytryptamine)**

Neue Forschungsergebnisse haben gezeigt, daß Serotonin, ein biologisches Amin, welches vornehmlich in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut gebildet und größtenteils in den Thrombozyten gespeichert wird, eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der atherosklerosebedingten Ischämie spielt. Wenngleich die freien Plasma-Serotonin-Spiegel im gesunden Organismus vernachlässigbar gering sind, finden sich in Bereichen mit Gefäßschäden zum Teil sehr hohe Plasmaspiegel aufgrund der

Thrombozytenaggregation {Kirsten et al. 1995}. In der Tat konnten hohe Plasmaspiegel bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit gemessen werden {Gill et al. 1988, Turpie et al. 1982}. Bei Aktivierung der Thrombozyten an Endothelläsionen oder in Wirbelzonen an atherosklerotischen Plaques wird Serotonin aus den thrombozytären Speicherorganellen ausgeschüttet. Freigesetztes Serotonin bewirkt über S_2 -Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur eine Engstellung arterieller und venöser Gefäßabschnitte {Sufka et al. 1990, Wiernsperger und Rapin 1991}. Diese Vasokonstriktion bis zum kompletten Vasospasmus betrifft besonders die Arterien des Kollateralnetzes sowie altersbedingt veränderte Gefäße, die eine hohe S_2 -Rezeptor-Besetzung aufweisen.

In der Mikrozirkulation bewirkt Serotonin über S_2 -Rezeptoren einen Anstieg der Kapillarpermeabilität, so daß es zur Ausbildung lokaler Ödeme kommt. Diese Mikroödeme behindern den Stoffaustausch mit dem umliegenden Gewebe, woraus eine Unterversorgung der nachgeschalteten Zellverbände resultiert. Insbesondere im Bereich des postischämischen Hirnödems wurde diese Beobachtung ausführlich beschrieben {Osterholm et al. 1969, Spatz et al. 1986}. Die Verringerung der nutritiven Versorgung im Kapillarbereich bewirkt eine Abnahme der Verfügbarkeit von Sauerstoff, so daß der Energiestoffwechsel durch einen anaeroben Glukoseumsatz mit einer vermehrten Laktatproduktion geprägt ist. Die besondere Affinität der Kollateralgefäße zu Serotonin im Vergleich zu den nutritiven Gefäßen ist von kardinaler Wichtigkeit, da diese Gefäße der Hauptangriffspunkt der konservativen medikamentösen Therapie gegenüber der Gefäßchirurgie sind. Folglich reagieren periphere und cerebrale Kollateralnetze mit Vasokonstriktion bereits bei Anwesenheit geringer Mengen Serotonin {Hollenberg 1988, Orlandi et al. 1986, Welch et al. 1973}. Kardiovaskuläre Erkrankungen verstärken diese schädigenden Einflüsse des Serotonins durch eine verstärkte Affinität der Gefäße und Thrombozyten. Dieses Phänomen zeigt sich sehr früh und verschlechtert sich mit der Dauer der Erkrankung {Hollenberg 1988}.

Hypoxie und Ischämie scheinen die Konzentration und Dauer der Verfügbarkeit des freien Serotonins im Bereich der glatten Muskulatur aufgrund der geringeren Aktivität der Monoaminoxidase, die für den Abbau von Serotonin

zuständig ist, zu erhöhen. Somit kommt es zu einer vermehrten Vaskonstriktion der Arterien in hypoxischen Arealen {Wiernsperger 1994}.

Akute und chronische arterielle Hypertonie bewirken eine größere Affinität der Gefäße gegenüber Serotonin {Mecca und Webb 1984}, womöglich aufgrund einer Erhöhung der S_2 -Rezeptoren.

Hypercholesterinämie und Atherosklerose zeichnen sich durch eine ausgeprägte Reaktion der Gefäße auf Serotonin aus. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß die Reaktivität der Arterien 10-fach erhöht war {Heistad et al. 1984}. Identische Beobachtungen konnten bei menschlichen Koronararterien gemacht werden {Morcos et al. 1988/1994}.

Zudem ist bekannt, dass auch das Alter per se von einer hohen Reaktionsbereitschaft bezüglich Serotonin begleitet ist {Nyborg und Mikkelsen 1988, Toda und Hayashi 1979, Vanhoutte 1988} sowie dem Auftreten höherer Plasmaspiegel {Shuttleworth und O'Brien 1981}.

Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Risikofaktoren bei älteren Patienten erklärt, weshalb Serotonin einen so schädigenden Einfluss auf ischämische Erkrankungen hat.

1.7.3 Wirkung von Naftidrofuryl als 5-HT₂-Antagonist

Neuere Studien deuten daraufhin, daß Naftidrofuryl spezifisch und mit einer hohen Affinität serotonerge S_2 -Rezeptoren blockiert und damit selektiv die S_2 -vermittelte Serotoninwirkung verhindert {Maloteaux et al. 1986, Wiernsperger 1994}. Dieser Wirkmechanismus kann die antiischämische Wirkung des Naftidrofuryl sowohl im Bereich der Makro- als auch der Mikrozirkulation sowie die thrombosehemmende Wirkung erklären.

In vitro konnte eine Hemmung der Serotonin-induzierten Vasokonstriktion durch Naftidrofuryl an isolierten Aorta-Myozyten, in de-endothelialisierten isolierten Gefäßen sowie in vivo durch Messung der Serotonin-induzierten Arteriolenkontraktion im Hirngewebe verifiziert werden {Bodin und Travo 1990, Rosenblum 1987}.

Ein antikonstriktiver Effekt konnte in vivo ebenfalls an Kollateralgefäßen, welche besonders empfindlich gegenüber der konstriktorischen Wirkung von

Serotonin sind, gefunden werden. Die i.v. Applikation von Naftidrofuryl führte zu einer Verbesserung der Perfusion ohne direkten vasodilatativen Effekt {Hollenberg und Nie 1990}. Seit 1995 ist Naftidrofuryl aufgrund einer ansteigenden Komplikations- und Nebenwirkungsrate die Zulassung zur parenteralen Applikation entzogen worden. Es zeigte sich eine Kardio- und Neurotoxizität nach intravenöser Bolusgabe, die in zwei Fällen zu Herzstillstand führte {Anon 1995}.

Eine signifikante Reduktion der in vitro direkt induzierten Thrombozytenaggregation als auch die Potenzierung der ADP-induzierten Aggregation durch Serotonin bestätigte die antagonistische Serotoninwirkung von Naftidrofuryl {Barradas et al. 1992/1994, Bodin und Travo 1990, Kienbaum et al. 1995, Lanza et al. 1987} Hinweise auf den Funktionsverlust der Endothelzellen in vivo ergaben sich durch eine verzögerte Bildung von Verschlußthromben und eine Hemmung der thromboseinduzierten Vasokonstriktion {Plotkine et al. 1989}.

Die Serotonin-abhängige Proliferation glatter Muskelzellen nach einer Endothelschädigung wurde in vitro ebenfalls durch Naftidrofuryl gehemmt {Bodin und Travo 1990}.

1.7.4 Wirkung von Naftidrofuryl auf die Hämorheologie

In vitro scheint Naftidrofuryl die Erythrozytenaggregation zu reduzieren und die Filtrierbarkeit zu steigern (Alanen et al. 1990, Nordt et al. 1990).

Koltringer et al. zeigten 1992 nach einwöchiger Einnahme von Naftidrofuryl eine Verbesserung von Vollblutviskosität und Erythrozytenverformbarkeit.

Bei Jung et al. sowie Kiesewetter und Jung war nach mehrwöchiger Applikation eine erhöhte Erythrozytenverformbarkeit zu objektivieren, während die Erythrozytenaggregationsneigung und Plasmapviskosität keine signifikanten Veränderungen aufwiesen {Jung et al. 1989, Kiesewetter und Jung 1984}.

1.7.5 Wirkung von Naftidrofuryl bei pAVK

Das Stadium II der pAVK wird durch den Belastungsschmerz (Claudicatio intermittens) geprägt. Eine geeignete und reproduzierbare Methode zur Ermittlung der Gehstrecke ist daher die Durchführung standardisierter Belastungstests auf dem Laufbandergometer mit einer bestimmten Geschwindigkeit bzw. Steigung.

In den letzten Jahren konnte in fünf placebo-kontrollierten Doppelblindstudien, in denen eine tägliche Einnahme von 600 oder 633 mg Naftidrofuryl erfolgte, eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke (zurücklegbare Distanz bis zum ersten Auftreten von Schmerzen) mit Hilfe des Laufbandergometers belegt werden {Adhoute et al. 1986, Kriessmann und Neiss 1988, Leherth et al. 1994, Trübestein et al. 1984}. Es gab jedoch auch Untersuchungen von Clyne et al. 1980 und Ruckley et al. 1978, die keinen bedeutsamen therapeutischen Effekt von Naftidrofuryl zeigen konnten. Im Vergleich zu den o.g. Studien, bei denen eine orale Applikation mit Naftidrofuryl erfolgte, erwies sich eine 14-tägige Infusionstherapie mit 600 mg Naftidrofuryl täglich als besonders effektiv. Laut Becker et al. 1979 kam es zu einem signifikanten Anstieg der schmerzfreien Gehstrecke.

Für die parenterale Form der Anwendung besteht jedoch, wie bereits erwähnt seit 1995 keine Zulassung mehr.

Nach einmaliger und mehrfacher Applikation von Naftidrofuryl i.v. stieg der transkutane Sauerstoffpartialdruck bei Patienten mit pAVK verschiedener Schweregrade signifikant an {Krupinski et al. 1994, Pointel et al. 1986, Ranft et al. 1987, Taggart et al. 1989}.

1.8 Ziel und Fragestellung der Studie

Die tcPO₂-Messung ist ein sensitiver Indikator, der den aktuellen Status der kutanen Mikrozirkulation bei Patienten mit pAVK charakterisiert. Dadurch erscheint dieses Verfahren geeignet für Untersuchungen von kurz- und langfristigen Effekten einer vasoaktiven medikamentösen Therapie.

Bisherige Studien mit vasoaktiven Substanzen zeigten Schwierigkeiten im Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit, da sie bei standardisierten Messungen auf dem Laufbandergometer als Zielgröße die schmerzfreie Gehstrecke bzw. maximale Gehstrecke hatten. Diese Parameter, die nur durch die Angaben des Patienten zu erhalten sind, unterliegen einer großen subjektiven Beeinflussung; z.B. durch den Wunsch des Patienten "es besonders gut machen zu wollen". Diese Problematik ist besonders im Rahmen gutachterlicher Fragen häufiger zu finden. Hier könnte die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung als nicht-invasives Verfahren, das auch unter Belastung einfach durchführbar ist, eine objektive Aussage über die Gefäßsituation/Mikrozirkulation liefern.

Im Rahmen dieser Studie waren folgende Fragestellungen von besonderem Interesse:

1. Kommt es unter einer 12-wöchigen oralen Therapie mit 600 mg Naf-tidrofuryl/d bei Patienten mit pAVK im Stadium II zu einer Verbesserung der tcPO₂-Parameter unter Belastung?
2. Welche Kenngröße der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung hat die engste Korrelation zur schmerzfreien Gehstrecke?
3. Kommt es durch die tcPO₂-Messung bei pAVK-Patienten im Stadium IIb im Vergleich zur schmerzfreien Gehstrecke zu einer geringeren intraindividuellen Streuung?
4. Haben wir mit der transkutanen Sauerstoffmessung eine objektivere Meßmethode als die Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke zur Beurteilung der Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Studienprotokoll

Die vorliegende Pilotstudie wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission als kontrollierte, prospektive Doppelblindstudie über einen Zeitraum von 16 Wochen durchgeführt. Die Probanden wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt (Verum/Placebo). Nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der alle Patienten Placebo bekamen, erhielt die eine Gruppe entsprechend der Randomisierung eine 12-wöchige orale Therapie mit retardiertem Naftidrofuryl 2 x 300 mg/d (Verum-Gruppe), die andere Gruppe ein Placebo (Placebo-Gruppe). Die Kontrolle der regelmäßigen Medikamenteneinnahme erfolgte durch Dokumentation der nicht verbrauchten Studienmedikation sowie durch regelmäßige Medikamentenspiegelbestimmungen. Die klinisch-angiologische Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) beinhaltete die Anamnese, die Erhebung des klinischen Gefäßstatus (Pulsstatus, Arterienauskultation), sowie die dopplersonographischen und oszillographischen Untersuchungen in Ruhe und nach Belastung. Die Stadieneinteilung in Stadium II erfolgte gemäß der Klassifikation nach FONTAINE. Eine bereits vorbestehende Therapie der pAVK mittels vasoaktiver und/oder rheologisch aktiver Substanzen wurde zu Beginn der Run-In-Phase beendet.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlußkriterien

Die an der Studie beteiligten Probanden erfüllten folgende Einschlußkriterien:

- Alter: 45 - 70 Jahre
- Vorliegen einer pAVK im Stadium II
- Claudicatio intermittens seit mindestens 6 Monaten
- schmerzfreie Gehstrecke auf dem Laufbandergometer < 300 m
- positive Arm-Knöchel-Druckdifferenz am limitierenden Bein in Ruhe mindestens 10 mmHg
- hämodynamisch wirksame Stenose/Verschluss im Bereich der Oberschenkelstrombahn

2.2.2 Ausschlußkriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Probanden:

- Vorliegen von Begleiterkrankungen, die ein Erreichen der Claudicatio-Grenze verhinderten (z.B. Belastungsangina, pulmonale Insuffizienz, Gehbehinderung, wegen nicht vaskulärer Erkrankung etc.)
- Vorliegen einer pAVK im Stadium III oder IV
- Beckenarterienverschluss oder hämodynamisch-gravierende Beckenarterienstenose(n)
- systolischer Knöchelarteriendruck der A. dorsalis pedis oder A. tibialis posterior < 60 mmHg
- Indikation zur kurzfristigen Durchführung einer Gefäßoperation oder PTA
- Gefäßoperation, Angioplastie oder Sympathektomie während der letzten 6 Monate
- absolute Indikation zur Behandlung mit Antikoagulantien, Aggregationshemmern oder Fibrinsenkern
- Herzinfarkt während der letzten 6 Monate

- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,5 mg/dl = 220 µmol/l)
- Zustand nach Magen-/Darmoperation mit Verkürzung der Passagezeit
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Schwangerschaft, Stillperiode
- Thrombangiitis obliterans
- Körpergewicht < 70% oder > 130% des Normalgewichtes, berechnet nach Broca

2.2.3 Patienten

24 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 2 Patienten mussten wegen höhergradiger Herzrhythmusstörungen bzw. einer endogenen Psychose von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 22 Patienten unterteilten sich in eine Placebo-Gruppe (n=10 Patienten) und eine Verum-Gruppe (n=12 Patienten). Die Anzahl der Patienten, Geschlechtsverteilung und Alter sind aus der Tabelle 2, Art und Häufigkeit der Risikofaktoren aus Tabelle 3 zu ersehen.

Tab. 2 Anzahl der Patienten, Geschlechtsverteilung und Alter bei 22 Patienten

	Naftidrofuryl-Gruppe	Placebo-Gruppe
Patienten (n)	12	10
Frauen	2	1
Männer	10	9
mittleres Alter (Jahre)	62,19 (+/- 7,47)	59,76 (+/-8,16) (n.s.)

Tab. 3 Risikofaktoren

Risikofaktoren	Naftidrofuryl-Gruppe	Placebo-Gruppe
Diabetes mellitus	2	1
Art. Hypertonie	8	3
Hypercholesterinämie	7	2
Hypertriglyzeridämie	6	2
Hyperurikämie	4	0
Nikotinabusus	6	5

2.3 Untersuchungstechnik

2.3.1 Technische Geräte und Material

2.3.1.1 Doppler-Ultraschall-Untersuchung

Hierbei handelt es sich um eine Untersuchungsmethode zur Messung des peripheren systolischen Blutdruckes auf nicht-invasive Art, deren Methode auf dem von Christian Doppler entdeckten Effekt beruht, daß Schallwellen bei Auftreffen auf einen bewegten Reflektor eine Veränderung ihrer Frequenz und Wellenlänge erfahren. Dabei sind die Frequenzerhöhungen oder -minderungen proportional zur Geschwindigkeit der reflektierenden Gegenstände. Werden von einem Sendekristall, der in Kontakt mit der Körperoberfläche eines Patienten steht, kontinuierlich Ultraschallwellen ausgestrahlt, so werden diese nach obigem Prinzip reflektiert, mit einem eingebauten Empfangskristall aufgefangen und über ein Audiosignal im Lautsprecher der Dopplergeräte hörbar gemacht.

2.3.1.2 Oszillographie

Die Oszillographie nach Gesenius-Keller registriert die pulssynchronen Volumenschwankungen eines von einer Manschette umschlossenen Gefäßabschnittes, wobei kein einzelnes Gefäß, sondern der Querschnitt aller pulsierenden Arterien großen und mittleren Kalibers erfasst werden. Der Oszillograph setzt pneumatische Manschettendruckschwankungen in mechanische Hebelausschläge um. Die Schreibhebel zeichnen bei stufenweise variiertem Füllungsdruck der Manschetten die Pulsausschläge auf. Ein Manometer zeigt dabei den Manschettendruck an, bei dem die Pulswellen jeweils geschrieben werden. Die kräftigsten Pulsationen sind bei Manschettendrücken, die dem arteriellen Mitteldruck entsprechen, zu erwarten.

2.3.1.3 Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcPO₂)

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂) beruht auf dem Prinzip der Polarographie. Physikalisch gelöste Sauerstoffmoleküle werden in elektrolytisch leitenden Medien an Edelmetallkathoden bei einem bestimmten Potential selektiv reduziert. Der resultierende Reduktionsstrom ist proportional der Zahl der Sauerstoffmoleküle. Für das polarographische Verfahren wird ein Elektrodenaufbau nach Clark (Firma Hellige, Freiburg/Breisgau, Deutschland) verwendet (Abb. 2). Dieser besteht aus einer Kathoden-Anoden-Einheit mit drei Platin-Kathoden, einer Silberanode, einer durch eine Teflonmembran (25 µm) dick eingeschlossenen Elektroschicht, einem Heizelement und einem Thermofühler zur Messung und Regulierung der Elektrodentemperatur.

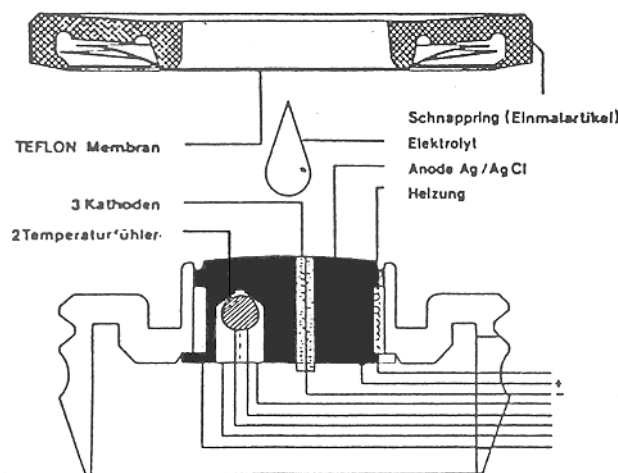
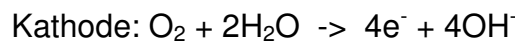


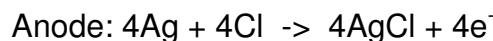
Abb. 2: Elektrodenaufbau nach Clark (Firma Hellige)

Der an die Hautoberfläche gelangende Sauerstoff diffundiert durch eine gasdurchlässige Teflonmembran in den mit einem speziellen Elektrolytpuffer gefüllten Elektrodeninnenraum und wird an der polarisierten Platin-Kathode elektrochemisch reduziert {Beran et al. 1981, Ranft et al. 1987, Kram und Shoemaker 1984}.



Pro Mol Sauerstoff werden 4 Mol Elektronen verbraucht.

Die Reduktion des Sauerstoffes erzeugt einen fließenden Strom, wodurch an der Silberanode eine Umsetzung zu Silberchlorid erfolgt:



Mit ansteigender Reduktionsstromspannung wird mehr Sauerstoff reduziert bis schließlich ein Diffusionsgrenzstrom erreicht ist. Alle auf die Elektrode treffenden Moleküle werden damit reduziert. In diesem Zustand verhalten sich Reduktion und Stromfluss direkt proportional. Auf eine weitere Spannungserhöhung folgt zunächst keine Erhöhung des Stromflusses (polarographische Stufe). Erst bei noch höheren Spannungen steigt dieser wegen der dann einsetzenden Wasserstoffreduktion abermals an. Die polarographische Stufe muss durch kontinuierliche Erhöhung der Polarisationsspannung und gleichzeitiger Messung des Stromflusses für jede Elektrode vor Beginn der Messung bestimmt werden. Der erzeugte Strom wird in einem PO_2 -Kanal in Volt umgewandelt, digitalisiert und danach von einem Mikrocomputer in mmHg oder kPa zurückverwandelt.

Die Transoxode wird mit einem doppelseitigen Klebering an einer Hautstelle fixiert. Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes erfolgt durch Hyperthermisierung auf 44°C {Batay-Csorba et al. 1987, Bodin und Travo 1990, Beran et al. 1981}. Die lokale Hyperämie der Haut führt zu einer Vasodilatation und annähernden Arterialisierung des Kapillarblutes in diesem

Bereich {Clyne et al. 1980, Moosa et al. 1988, Thorin et al. 1990}. Der Sauerstoffeigenverbrauch der Haut ist vernachlässigbar klein, so daß der transkutane Sauerstoffpartialdruck die Größenordnung der arteriellen Werte erreicht {Moosa et al. 1988}.

2.3.1.4 Applikation der Medikation (Naftidrofuryl/Placebo)

Während der vierwöchigen Run-in-Phase erhielten alle Patienten ein Placebopräparat, welches in seiner äußeren Erscheinung der späteren Studienmedikation entsprach. Im Anschluss erhielten die Patienten der Verum-Gruppe zweimal täglich 300 mg Naftidrofuryl in Retardform. Die Tabletten waren in der zwölfwöchigen Prüfphase morgens und abends unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Alle Patienten mussten die nicht verbrauchten Präparate aus der Run-in-Phase bei Aufnahme in die eigentliche Prüfphase zurückgeben.

2.3.2 Untersuchungsablauf

Der Ablauf der Studie ist dem folgenden Schema zu entnehmen (Tab.4):

	-4 Wo- chen	-2 Wo- chen	0 Wo- chen	4 Wo- chen	8 Wo- chen	12 Wo- chen
Auskultati- on/ Palpation	x		x	x	x	x
USD-Druck in Ruhe	x		x	x	x	x
Oszil- logramm in Ruhe/unter Belastung	x		x			
Laufband- ergometer	x	x	x	x	x	x
tcPO ₂	x	x	x	x	x	x
Laborwerte			x			x

USD-Druck = Ultraschall-Doppler-Druck

Der Untersuchungsablauf war wie folgt:

1. Anamnese
2. Klinischer Gefäßstatus
3. Oszillographie an Oberschenkel, Wade und distalem Unterschenkel beidseits in Ruhe und nach Belastung
4. Doppler-Ultraschall-Untersuchung mit Bestimmung der systolischen Blutdruckwerte der A. brachialis, A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis beidseits in Horizontallage nach 15 Minuten Ruhe
5. Transkutane Messung von Sauerstoffpartialdruck an Fuß und Thorax in Ruhe sowie während und nach Belastung

2.3.2.1 Anamnese

Folgende anamnestische Daten wurden erfragt:

1. schmerzfreie Gehstrecke
2. Schmerzlokalisierung
3. Dauer der pAVK im Stadium II
4. spezifische Vortherapie
5. Risikofaktoren
6. Begleiterkrankungen und Therapie

2.3.2.2 Klinische Untersuchung

Die Erhebung des Gefäßstatus beinhaltete folgende Untersuchungen:

1. Palpation der A. femoralis, A. poplitea, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior
2. Auskultation auf Stenosegeräusche über den Beckengefäßen und dem Gesamtverlauf der A. femoralis superficialis bis in die A. poplitea beidseits
3. Inspektion und Palpation auf Ödeme und Varikosis

2.3.2.3 Doppler-Ultraschall-Untersuchung

Die Messung erfolgte in Rückenlage des Probanden nach einer Ruhephase von 15 Minuten. Die Messmanschette eines üblichen Blutdruckmessgerätes mit 12 cm breiter Manschette wurde direkt supramalleolär angebracht. Anschließend wurde die "dual-frequency" Dopplersonde (10 MHz; Fa. Parks, Oregon, USA) nach Applikation eines Ultraschall-Kontaktmittels im Verlauf von A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis aufgesetzt. Nach Auffinden eines pulssynchronen Signals wurde die Druckmanschette auf übersystolische Werte aufgepumpt und danach der Manschettendruck langsam reduziert. Beim ersten Wiederauftreten eines Signals wurde der systolische Druck am Manometer abgelesen. Diesen Vorgang führten wir an beiden unteren Extremitäten durch und bestimmten ebenfalls den Blutdruck über der A. brachialis als Referenzdruck.

2.3.2.4 Oszillographie

1. in Ruhe:

Die Ableitung des Oszillogrammes erfolgte mit einem mechanischen Beinoszillogramm (Fa. S & K, Jungingen) simultan an beiden Oberschenkeln, Waden und distalen Unterschenkeln am liegenden Probanden. Nach einer Ruhephase von 15 Minuten wurden die Manschetten um beide Oberschenkel gewickelt und mit dem Registriersystem verbunden. Die Manschetten wurden auf einen übersystolischen Kompressionsdruck von 160 mmHg aufgepumpt und anschließend in 20 mmHg-Intervallen absteigend auf 60 mmHg reduziert. Danach wurde der Vorgang an Wade und distalem Unterschenkeldrittel im Seitenvergleich wiederholt.

2. nach Belastung:

Nach Durchführung von 40 Zehenständen erfolgte umgehend im Liegen eine fortlaufende Registrierung über einen Zeitraum von 3 Minuten. Die Manschetten wurden dabei auf den Druck aufgepumpt, bei dem in Ruhe die höchsten Amplituden verzeichnet wurden. Die Zeiten (in Minuten) bis die Pulsausschläge des Belastungsozillogrammes die Hälfte ($T_{osc}/2$) und die

volle (Tosc/1) Amplitudenhöhe des Ruheoszillogrammes erreicht hatten, wurden notiert.

Nach einer 10-minütigen Ruhepause wurde eine erneute Belastungsoszillographie mit 20 Kniebeugen durchgeführt.

2.3.2.5 TcPO₂-Messung

Bei jeder Untersuchung wurde eine Registrierung an 2 Messpunkten durchgeführt: Messpunkt 1 am Vorfuß der zu untersuchenden Extremität (im Bereich der distalen Metatarsalia II/III) und Messpunkt 2 am Thorax links parasternal (3./4. ICR). Die entsprechenden Hautareale wurden vor der Messung mit Desinfektionsmittel gereinigt und entfettet. Nach der automatischen Kalibrierung, Einstellung der Elektrodenkerntemperatur auf 44 °C sowie Einhaltung einer Equilibrierungsphase, um stabile Messbedingungen zu gewährleisten, wurde die Transoxode aus ihrer Kalibrierhalterung entnommen. Sodann wurde eine ringförmige, beidseits beschichtete Klebefolie befestigt und mit handelsüblicher Kontaktflüssigkeit versehen, um Lufteinschlüsse zwischen Haut und Elektrode zu verhindern (Fa. Hellige, Freiburg/Breisgau, Deutschland). Anschließend wurde die Transoxode auf die bereits präparierten Hautareale geklebt und zur mechanischen Stabilisierung mit einem Pflasterstreifen spannungsfrei befestigt. Am Unterschenkel wurde zur Zugentlastung der Elektrode ein Stützstrumpf angebracht.

Der Proband wurde aufgefordert, sich auf das Laufbandergometer (Fa. Woodway, Weil am Rhein) zu begeben. Vor Beginn der Belastung wurde eine etwa 20-minütige Anpassungszeit eingehalten, bis die transkutanen Sauerstoffwerte stabil waren. Anschließend wurden diese Ruhewerte (tcPO₂ Thorax in Ruhe, tcPO₂ Fuß in Ruhe) notiert. Danach wurde das Laufbandergometer, welches mit einer Anzeige für Geschwindigkeit, Steigung und zurückgelegter Gehstrecke ausgestattet ist, auf eine Geschwindigkeit von 5 km/h und eine Steigung von 10% eingestellt. Diese Parameter wurden innerhalb von 30 m erreicht. Die Registrierung der transkutanen Sauerstoffwerte erfolgte kontinuierlich alle 25 m. Die Belastung wurde bei Ischämieschmerzen des Probanden beendet. Die schmerzfreie Gehstrecke sowie der Mess-

wert $tcPO_2$ Fuß und $tcPO_2$ Thorax wurden bei maximaler Belastung notiert. Daraufhin wurden max 10 Minuten lang alle 30 Sekunden die transkutanen Sauerstoffwerte dokumentiert.

Im Weiteren wurden folgende Messgrößen erhoben:

- $tcPO_2$ Thorax in Ruhe (a)
- $tcPO_2$ Fuß in Ruhe (b)
- $tcPO_2$ Thorax bei maximaler Belastung (c)
- $tcPO_2$ Fuß bei maximaler Belastung (d)
- $tcPO_2$ -Fuß-Index (d/b)
- $tcPO_2$ Fuß/Thorax-Index $([d/b]/[c/a])$
- halbe Erholungszeit $TPtcO_2/2$ = Zeit in Minuten, in der die Differenz $PtcO_2$ am Fußrücken/am Thorax auf die Hälfte zurückgegangen ist
- volle Erholungszeit $TPtcO_2/1$ = Zeit, in der der transkutan gemessene Sauerstoffpartialdruck am Fußrücken wieder den Wert der Thoraxelektrode erreicht hat

2.3.2.6 Laborwerte

Bei der Aufnahmeuntersuchung und der Untersuchung nach 12 Wochen wurde eine laborchemische Diagnostik zur Beurteilung möglicher Nebenwirkungseffekte der medikamentösen Therapie durchgeführt. Das Labor umfasste die folgenden Parameter:

- kleines Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin)
- BSG 1./2. Stunde
- Quick-Test
- Triglyzeride und Gesamtcholesterin
- Transaminasen
- Gamma GT
- Alkalische Phosphatase
- Gesamt-Bilirubin
- Gesamt-Eiweiß
- Elektrolyte (Natrium, Kalium)
- Glukose
- Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff)

2.4 Statistische Methoden

Die Auswertungen bezogen sich auf die Parameter Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung. Zur vergleichenden Statistik zwischen den Behandlungsgruppen bzw. den einzelnen Untersuchungszeitpunkten wurde der t-Test herangezogen. Rangkorrelationen wurden nach Spearman berechnet und Regressionsgeraden graphisch dargestellt. Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ angenommen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

Bei den 22 Patienten, die in die Auswertung gelangten, handelte es sich um 19 Männer und 3 Frauen. In der Placebo-Gruppe befanden sich insgesamt 10 Patienten (9 Männer und 1 Frau), in der Naftidrofuryl-Gruppe insgesamt 12 Patienten (10 Männer und 2 Frauen).

Die Patienten der Placebo-Gruppe waren im Durchschnitt jünger (Mittel Placebo 60 Jahre, Mittel Naftidrofuryl 62 Jahre) und schwerer als die der Naftidrofuryl-Gruppe (Placebo 86 kg, Naftidrofuryl 79 kg). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.2 Doppler-Ultraschall-Untersuchung

Die Werte der USD-Druckmessung am Oberarm, am Knöchel sowie die Berechnung des Knöchel-Arm-Index (systolischer Druck der Fußarterien / systolischer Druck A. Brachialis) ergaben keine signifikanten Veränderungen (s. Tabellen 1A-3A im Anhang, S. 50-52).

Tab. 4A im Anhang zeigt die Ergebnisse der t-Tests Quotient Knöchel/Oberarm zum Vergleich der Behandlungsgruppen bzw. der einzelnen Zeitpunkte innerhalb einer Behandlungsgruppe. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

3.3 Laufbandergometrie

In der Placebogruppe stieg die schmerzfreie Gehstrecke im Mittel von 208 m (Tag 0) auf 242 m (nach 12 Wochen) an (16,3%), in der Naftidrofuryl-Gruppe von 215 auf 257 m (19,5%) (s. Tab. 5).

Tabelle 5: *Schmerzfreie Gehstrecke (m)*

	n	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo								
n. -4 Wochen	10	176.80	101.72	88	96	135	290	370
n. -2 Wochen	10	202.50	96.83	94	135	171	235	380
Tag 0	10	208.10	94.73	112	135	182.5	240	400
n. 4 Wochen	10	235.80	119.90	94	162	193	295	480
n. 8 Wochen	10	230.00	111.22	100	150	202	339	450
n. 12 Wochen	9	241.67	103.19	116	170	221	325	420
Naftidrofuryl								
n. -4 Wochen	12	154.92	63.00	90	114.5	134.5	176.5	290
n. -2 Wochen	12	186.92	72.24	98	125	179	228	340
Tag 0	12	214.67	84.14	102	137.5	205	288	370
n. 4 Wochen	12	243.83	157.93	86	139	205	296.5	675
n. 8 Wochen	12	246.00	130.87	129	145.5	193.5	322.5	536
n. 12 Wochen	12	257.08	143.69	106	167	202.5	331	602

Nach Berechnung des t-Testes konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (s. Tab. 6).

Tabelle 6: *t-Tests schmerzfreie Gehstrecke*

Klassifizierung (Placebo vs. Naftidrofuryl)	Variable	Mittel Placebo	Mittel Verum	P-Wert
Placebo vs. Naftidrofuryl	-4 Wochen	176.80	154.92	0.5435
	Tag 0	208.10	214.67	0.8650
	-4 Wo/-2 Wo/Tag 0	195.80	185.50	0.7637
	12 Wochen	241.67	257.08	0.7880
-4 Wochen vs. Tag 0	Placebo	176.80	208.10	0.4855
	Naftidrofuryl	154.92	214.67	0.0617
Tag 0 vs. 12 Wochen	Placebo	208.10	241.67	0.4697
	Naftidrofuryl	214.67	257.08	0.3871
-4/-2/0 vs. 12 Wochen	Placebo	195.80	241.67	0.3102
	Naftidrofuryl	185.50	257.08	0.1410

3.4 Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcPO₂)

Die transkutan durchgeführten PO₂-Messungen in Ruhe und unter Belastung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo zeigen (Tab. 5A, 6A im Anhang S. 53-54).

Der Vergleich der *tcPO₂-Werte in Ruhe*, gemessen im Bereich des *Thorax*, ergab, bezogen auf die Zeitintervalle keine signifikanten Unterschiede. Wie Tabelle 5A im Anhang (S. 53) zu entnehmen ist, blieb der tcPO₂-Wert in der Placebo-Gruppe mit 54,56 mmHg am Tag 0 und 55,13 mmHg nach 12 Wochen Therapie nahezu konstant, während er in der Naftidrofuryl-Gruppe geringfügig von 63,89 mmHg auf 57,78 mmHg abfiel.

Der Vergleich der *tcPO₂-Werte in Ruhe*, gemessen im Bereich des *Fußrücken*, zeigte in beiden Gruppen einen leichte Verbesserung, jedoch ohne Signifikanz (Tabelle 5A im Anhang S. 53). In der Placebo-Gruppe kam es zu einem Anstieg von 63,11 mmHg auf 67,63 mmHg, in der Naftidrofuryl-Gruppe von 67,78 mmHg auf 72,11 mmHg.

Die Werte der Placebo-Gruppe lagen bei Thorax und Fußrücken unter denen der Naftidrofuryl-Gruppe.

Die mittleren *t PO₂-Werte während Belastung* (s. Tabelle 6A im Anhang S. 53-54) am *Fußrücken* blieben in der Placebo-Gruppe unverändert (Tag 0: 47,67 mmHg, Tag 12: 47,50 mmHg). In der Naftidrofuryl-Gruppe kam es zu einem graduellen, nicht signifikanten Anstieg von 47,11 mmHg auf 48,44 mmHg.

Die mittleren *tcPO₂-Werte während Belastung* (s. Tabelle 6A im Anhang S. 53-54) am *Thorax* sanken geringfügig von 58,33 mmHg auf 54,63 mmHg

in der Placebo-Gruppe und blieben in der Naftidrofuryl-Gruppe nahezu unverändert (Tag 0: 62,00, Tag 12: 61,89 mmHg).

Die mittleren Erholungszeiten zur Bestimmung der reaktiven Hyperämie (s. Tabelle 7A im Anhang S. 54) gaben in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Für die Parameter der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung wurden folgende Indizes gebildet:

- der Fußindex (Fußwert nach Belastung in Prozent des Wertes in Ruhe) sowie der
- Fuß-Thorax-Index (Fußindex dividiert durch den Quotienten vom Thoraxwert nach Belastung und dem in Ruhe in Prozent).

Die Tabellen 8A und 9A im Anhang (S. 55-56) stellen die Ergebnisse dar. Beide Indices schwankten in beiden Gruppen um etwa 70%, in der Naftidrofuryl-Gruppe war die Schwankung stärker.

Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des t-Tests: Fuß-Thorax-Index zum Vergleich der Behandlungsgruppen bzw. der einzelnen Zeitpunkte innerhalb einer Behandlungsgruppe.

Tabelle 7: *t-Test: Fuß-Thorax-Index*

Klassifizierung (Placebo vs. Naftidrofuryl)	Variable	Mittel Placebo	Mittel Naftidrofuryl	P-Wert
Placebo vs. Naftidrofuryl	-4 Wochen	72.83	75.02	0.8627
	Tag 0	70.62	72.32	0.8926
	12 Wochen	68.43	63.15	0.6527
-4 Wochen vs. Tag 0	Placebo	72.83	70.62	0.8596
	Naftidrofuryl	75.02	72.32	0.8313
Tag 0 vs. 12 Wochen	Placebo	70.62	68.43	0.8701
	Naftidrofuryl	72.32	63.15	0.4070

Das Ergebnis des t-Tests: Fuß-Index kann der Tabelle 10A im Anhang entnommen werden.

Die Auswertung des t-Tests ergab in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.5 Laborwerte

Unter Placebo/Verum waren keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte im Therapieverlauf zu objektivieren.

3.6 Korrelationen und intraindividuelle Schwankungen

Als Maß für die intraindividuellen Schwankungen wurden für jeden einzelnen Patienten Variationskoeffizienten (= Standardabweichung / Mittelwert) für die einzelnen Parameter gebildet und diese stetig beschrieben. Zudem wurden (Rang-) Korrelationsrechnungen nach Spearman durchgeführt.

Man erkennt in Tabelle 11A im Anhang (S. 56-57), daß die intraindividuellen Schwankungen der Parameter $tcPO_2$ in Ruhe auf Thorax mit 0,16 und Fußrücken mit 0,10 sowie $tcPO_2$ während Belastung auf Thorax mit 0,15 im Durchschnitt geringer waren als die der schmerzfreien Gehstrecke mit 0,21. Allerdings wies der Parameter $tcPO_2$ während Belastung am Fußrücken mit 0,27 sowie die Erholungszeiten eine noch größere intraindividuelle Schwankung auf.

Die geringste Variation hatte der Parameter " $tc PO_2$ in Ruhe auf Fußrücken".

Die engste (negative) Korrelation zur Gehstreckenmessung (s. Tabellen 8-10, S. 44-45) hatte der Fußindex.

Tabelle 8: *Rangkorrelationen nach Spearman, **Gesamt** (in Klammern P-Werte)*

schmerzfr. Gehstrecke	Belastung Fuß	Belastung Thorax	halbe Erholung
-4 Wochen	-0.60 (0.0092)	-0.34 (0.1669)	-0.58 (0.0124)
-2 Wochen	-0.00 (0.9903)	-0.42 (0.0798)	-0.41 (0.0889)
Tag 0	-0.42 (0.0790)	-0.32 (0.1889)	-0.44 (0.0711)
4 Wochen	-0.48 (0.0456)	+0.13 (0.6090)	-0.44 (0.0691)
8 Wochen	-0.35 (0.1504)	-0.08 (0.7491)	+0.11 (0.6658)
12 Wochen	-0.62 (0.0079)	-0.23 (0.3774)	-0.16 (0.5453)
	volle Erholung	Fuß-Index	Fuß-Thorax-Ind.
-4 Wochen	-0.30 (0.2242)	-0.60 (0.0089)	-0.39 (0.1097)
-2 Wochen	-0.41 (0.0918)	-0.50 (0.0356)	-0.25 (0.3173)
Tag 0	-0.55 (0.0178)	-0.57 (0.0140)	-0.36 (0.1468)
4 Wochen	-0.29 (0.2406)	-0.56 (0.0147)	-0.18 (0.4836)
8 Wochen	+0.18 (0.4832)	-0.57 (0.0133)	-0.05 (0.8324)
12 Wochen	-0.15 (0.5721)	-0.57 (0.0163)	-0.35 (0.1691)

Tabelle 9: *Rangkorrelationen nach Spearman, **Placebo-Gruppe** (in Klammern P-Werte)*

schmerzfr. Gehstrecke.	Belastung Fuß	Belastung Thorax	halbe Erholung
-4 Wochen	-0.46 (0.2104)	-0.44 (0.2418)	-0.72 (0.0282)
-2 Wochen	+0.33 (0.3914)	-0.24 (0.5292)	-0.23 (0.5554)
Tag 0	-0.53 (0.1427)	-0.05 (0.8975)	-0.60 (0.0876)
4 Wochen	-0.88 (0.0018)	+0.33 (0.3786)	-0.45 (0.2242)
8 Wochen	-0.62 (0.0753)	-0.36 (0.3415)	-0.08 (0.8435)
12 Wochen	-0.74 (0.0366)	-0.08 (0.8426)	-0.18 (0.6703)
	volle Erholung	Fuß-Index	Fuß-Thorax-Ind.
-4 Wochen	-0.47 (0.2057)	-0.34 (0.3765)	-0.12 (0.7640)
-2 Wochen	-0.63 (0.0671)	+0.02 (0.9661)	+0.15 (0.7001)
Tag 0	-0.67 (0.0499)	-0.53 (0.1392)	-0.55 (0.1250)
4 Wochen	-0.28 (0.4720)	-0.82 (0.0072)	-0.53 (0.1392)
8 Wochen	+0.03 (0.9489)	-0.49 (0.1768)	-0.44 (0.2318)
12 Wochen	-0.38 (0.3518)	-0.60 (0.1195)	-0.43 (0.2894)

Tabelle 10: *Rangkorrelationen nach Spearman, **Naftidrofuryl-Gruppe** (in Klammern P-Werte)*

schmerzfr. Gehstrecke	Belastung Fuß	Belastung Thorax	volle Erholung
-4 Wochen	-0.53 (0.1392)	-0.37 (0.3317)	-0.08 (0.8312)
-2 Wochen	-0.23 (0.5440)	-0.69 (0.0389)	-0.29 (0.4561)
Tag 0	-0.19 (0.6198)	-0.48 (0.1875)	-0.47 (0.2032)
4 Wochen	-0.22 (0.5739)	+0.05 (0.8979)	-0.29 (0.4444)
8 Wochen	0.00 (1.0000)	+0.18 (0.6368)	+0.28 (0.4600)
12 Wochen	-0.53 (0.1392)	-0.30 (0.4308)	-0.07 (0.8641)
	halbe Erholung	Fuß-Index	Fuß-Thorax-Ind.
-4 Wochen	-0.48 (0.1878)	-0.92 (0.0005)	-0.58 (0.0992)
-2 Wochen	-0.82 (0.0069)	-0.75 (0.0191)	-0.54 (0.1373)
Tag 0	-0.32 (0.4043)	-0.49 (0.1768)	-0.08 (0.8312)
4 Wochen	-0.48 (0.1942)	-0.37 (0.3317)	+0.02 (0.9661)
8 Wochen	+0.35 (0.3537)	-0.80 (0.0096)	+0.33 (0.3807)
12 Wochen	-0.10 (0.7980)	-0.62 (0.0769)	-0.08 (0.8312)

3.7 Regressionsrechnungen

Für die Parameter der Sauerstoffpartialdruckmessung, für Fuß- und Fuß-Thorax-Index sowie für die schmerzfreie Gehstrecke wurden getrennt nach den beiden Behandlungsgruppen lineare Regressionsgeraden gegen die Zeit berechnet. Außerdem wurden für die Erholungszeiten und die beiden Indizes lineare Regressionsgeraden gegen die schmerzfreie Gehstrecke bestimmt. Tabelle 11 (S. 46) gibt die zugehörigen Gleichungen und die Konfidenzintervalle für die Steigungsparameter an.

Man erkennt, daß sich nur bei den Parametern "Fußindex-" und "Fuß-Thorax-Index gegen die schmerzfreie Gehstrecke" die Konfidenzintervalle der Steigungsparameter von Placebo- bzw. Naftidrofuryl-Gruppe nicht überschneiden und diese daher als signifikant verschieden angesehen werden können. Alle anderen Konfidenzintervalle überlappten sich deutlich (s. Abb. 3 + 4, S. 47-48).

Tabelle 11: *Lineare Regressionen*
(in Klammern: 95%-Konfidenzintervall für den Steigungsparameter)

Zeit	Placebo	Naftidrofuryl
schmerzfreie Gehstrecke	$y = 184.6688 + 12.49337 x$ [-3.1412 ; 28.1280]	$y = 166.004 + 20.49286 x$ [5.1016 ; 35.8841]
Ruhe Thorax	$y = 52.4407 + 0.297253 x$ [-1.4527 ; 2.0472]	$y = 64.0582 - 0.860317 x$ [-3.1155 ; 1.3948]
Ruhe Fuß	$y = 65.8789 + 0.218602 x$ [-1.4638 ; 1.9010]	$y = 68.2222 + 0.644444 x$ [-1.0951 ; 2.3840]
Belastung Fuß	$y = 49.08864 - 0.405368 x$ [-3.4389 ; 2.6282]	$y = 44.9418 + 1.326984 x$ [-1.3929 ; 4.0468]
Belastung Thorax	$y = 55.10487 + 0.188015 x$ [-1.8063 ; 2.1824]	$y = 61.7037 - 0.088888 x$ [-2.6988 ; 2.5210]
halbe Erholung	$y = 169.215 - 10.11252 x$ [-40.0730 ; 19.8479]	$y = 133.7831 + 10.30159 x$ [-15.6483 ; 36.2514]
volle Erholung	$y = 286.7516 - 18.35256 x$ [-53.1135 ; 16.4084]	$y = 248.2751 + 5.193651 x$ [-22.7304 ; 33.1177]
Fußindex	$y = 72.59561 - 0.758312 x$ [-4.7133 ; 3.1967]	$y = 66.5993 + 0.899314 x$ [-2.7699 ; 4.5686]
Fuß-Thorax-Index	$y = 69.88565 - 0.805005 x$ [-4.7933 ; 3.1833]	$y = 71.80103 - 0.077154 x$ [-4.2954 ; 4.1411]
<i>schmerzfreie Gehstrecke</i>		
halbe Erholung	$y = 256.2086 - 0.513766 x$ [-0.9757 ; -0.0519]	$y = 241.1107 - 0.366471 x$ [-0.7114 ; -0.0216]
volle Erholung	$y = 362.3838 - 0.559435 x$ [-1.1049 ; -0.0140]	$y = 318.3519 - 0.256489 x$ [-0.6351 ; 0.1221]
Fußindex	$y = 101.8438 - 0.144246 x$ [-0.1937 ; -0.0948]	$y = 78.18171 - 0.041934 x$ [-0.0912 ; 0.0074]
Fuß-Thorax-Index	$y = 96.98144 - 0.134797 x$ [-0.1870 ; -0.0826]	$y = 72.52596 - 0.004123 x$ [-0.0622 ; 0.0540]

Abb. 3a **Naftidrofuryl:** Fußindex vs. Schmerzfreie Gehstrecke: lineare Regressionsgerade

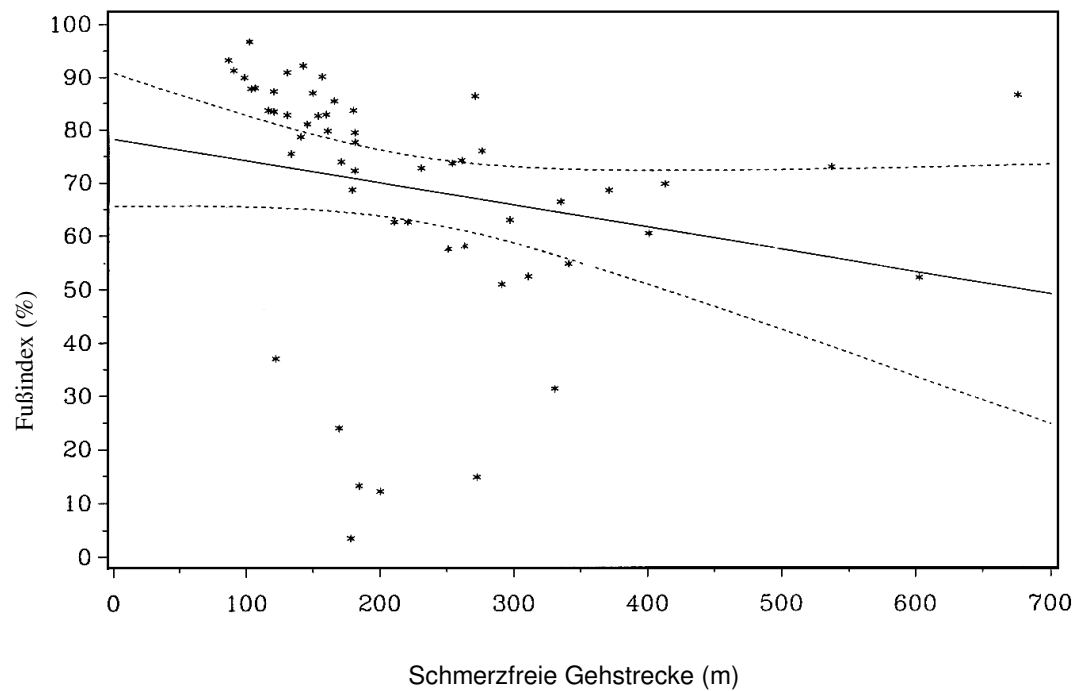


Abb.3b **Placebo:** Fußindex vs. Schmerzfreie Gehstrecke: lineare Regressionsgerade

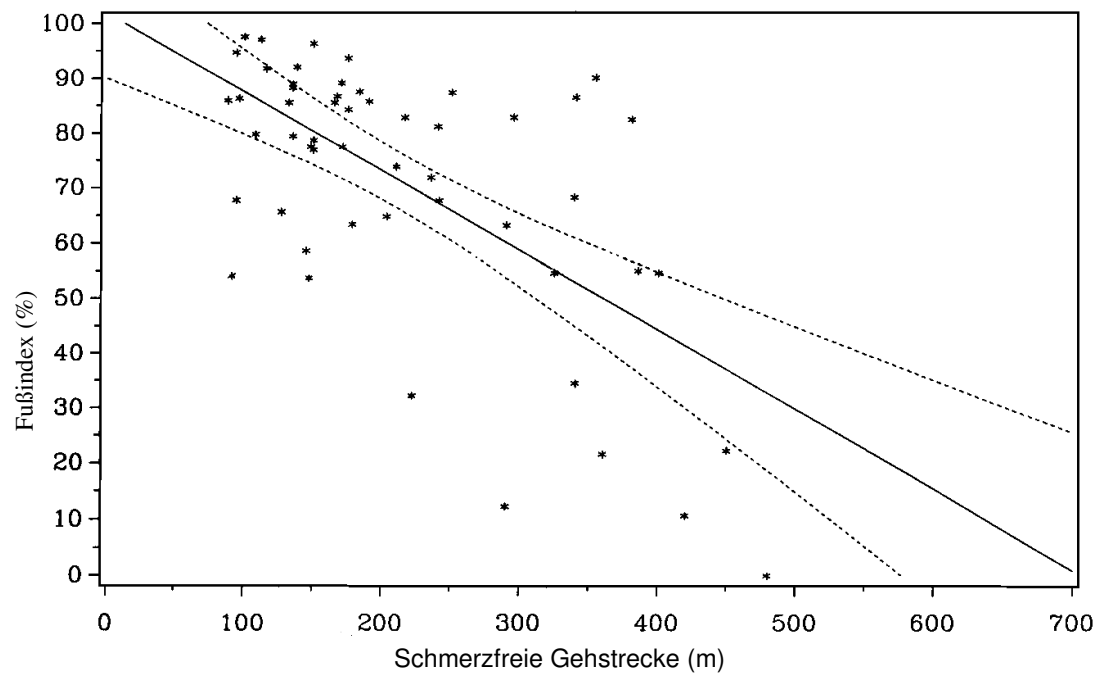


Abb. 4a **Naftidrofuryl:** Fuß-Thorax-Index vs. Schmerzfreie Gehstrecke :
lineare Regressionsgerade

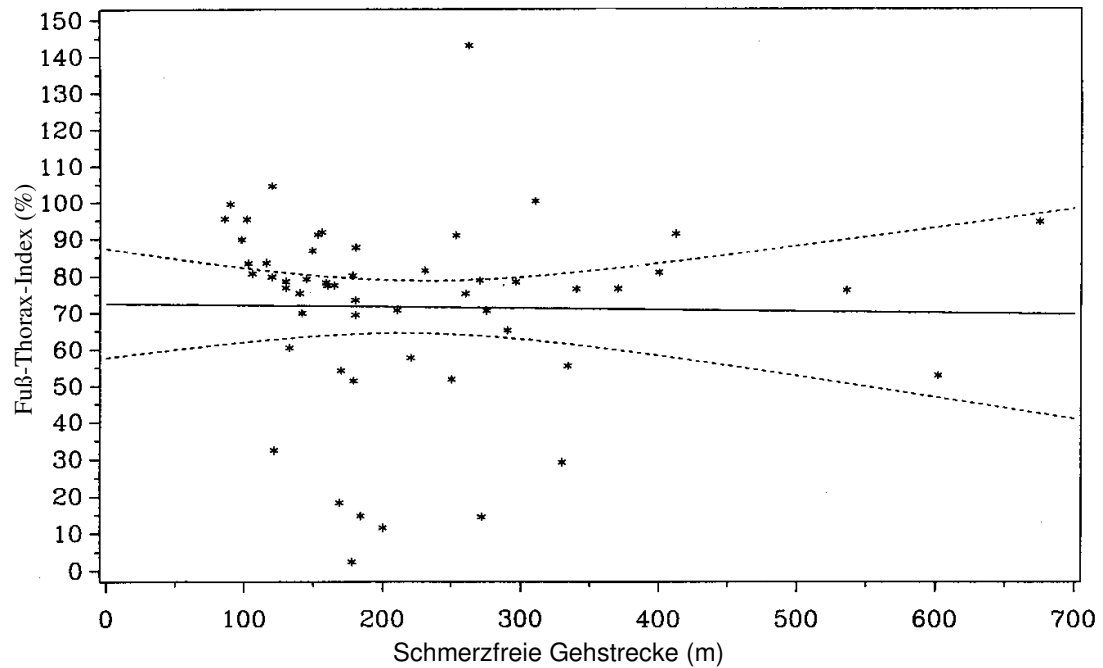
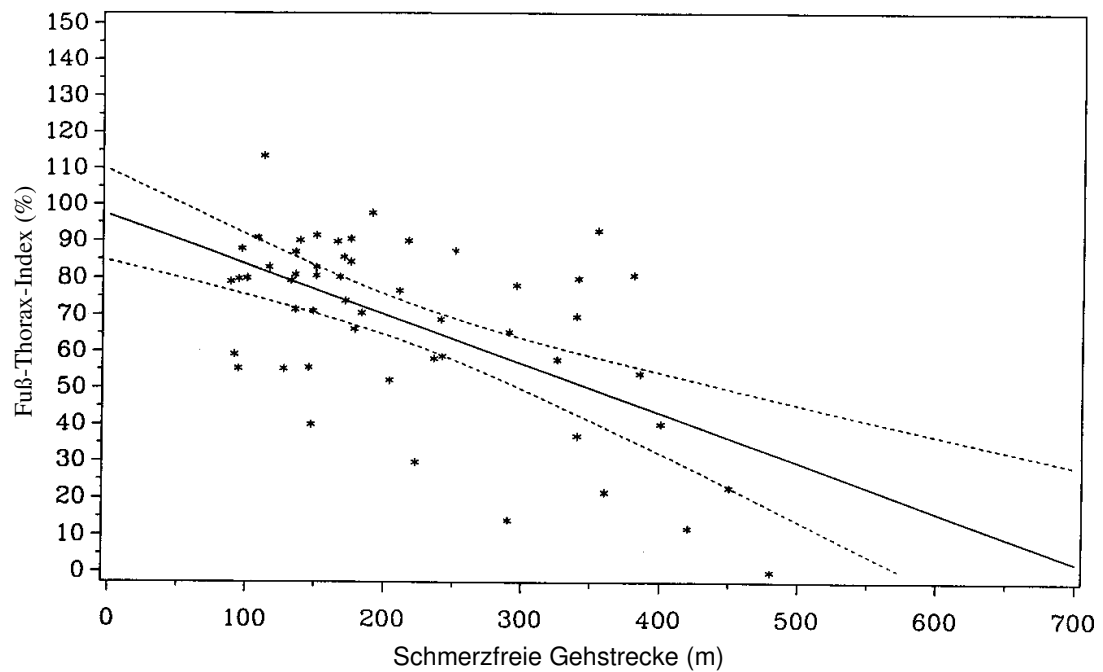


Abb. 4b **Placebo:** Fuß-Thorax-Index vs. Schmerzfreie Gehstrecke:
lineare Regressionsgeraden



Schließlich wurden für jeden einzelnen Patienten Regressionen durchgeführt und die Steigungsparameter der beiden Behandlungsgruppen mit einem t-Test verglichen.

Beim Vergleich der mittleren individuellen Steigungen (s. Tabelle 12) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: *Individuelle Regressionen, t-Tests Placebo versus Naftidrofuryl*

Zeit	Mittel Placebo	Mittel Naftidrofuryl	P-Wert
schmerzfreie Gehstrecke	11.78857	20.49286	0.3421
Ruhe Thorax	0.184127	-0.860317	0.3877
Ruhe Fuß	0.331746	0.644444	0.7469
Belastung Fuß	-0.428571	1.326984	0.2107
Belastung Thorax	0.263492	-0.088889	0.7826
halbe Erholung	-3.293651	10.30159	0.3010
volle Erholung	-13.74921	5.193651	0.3219
Fußindex	-0.869552	0.899314	0.2411
Fuß-Thorax-Index	-1.068938	-0.077154	0.5916
<i>schmerzfreie Gehstrecke</i>			
halbe Erholung	-0.427379	0.470254	0.1440
volle Erholung	-1.091864	1.387456	0.1204
Fußindex	0.020672	-0.138367	0.3203
Fuß-Thorax-Index	0.063656	-0.178598	0.1667

3.8 Compliance

Auf den Dokumentationsbögen wurde bei jeder Nachuntersuchung eingetragen, ob in der zurückliegenden Therapiephase die Studienmedikation (nach Patientenangaben) regelmäßig eingenommen oder aber die Behandlung abgebrochen wurde. Zusätzlich sollten die Patienten bei jeder Nachuntersuchung die übriggebliebene Studienmedikation zurückgeben.

Es zeigte sich, daß die Compliance der Patienten während der Studie in beiden Behandlungsgruppen sehr gut war. Die Medikation wurde von allen Patienten regelmäßig in voller Dosis eingenommen, und die nicht verbrauchte Studienmedikation wurde bei den Nachuntersuchungen abgegeben.

3.9 Nebenwirkungen und Studienabbrüche

Das Auftreten von Nebenwirkungen, die Art und Ausprägung sowie der Verlauf wurde zu jedem Untersuchungstermin in den Prüfbögen dokumentiert.

Abgesehen von milden gastrointestinalen Beschwerden wie Sodbrennen und ein Druckgefühl im Magen, wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Naftidrofuryl gesehen. Die Beschwerden traten 2 Wochen bzw. 12 Wochen nach Therapiebeginn auf und sistierten spontan.

3.10 Tabellenanhang

Tabelle 1A: *USD-Druckmessung (mmHg)*

A. brachialis	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%- P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	147.50	21.51	130	130	140	155	190
Tag 0	148.00	22.26	120	130	147.5	165	180
n. 4 Wochen	151.50	20.82	120	145	147.5	160	195
n. 8 Wochen	151.00	21.83	120	130	152.5	165	190
n. 12 Wochen	145.00	20.31	115	130	145	165	170
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	150.42	17.64	120	140	147.5	157.5	185
Tag 0	145.00	16.65	120	132.5	140	155	175
n. 4 Wochen	145.83	22.04	115	132.5	142.5	162.5	180
n. 8 Wochen	147.50	18.03	120	135	145	157.5	180
n. 12 Wochen	146.67	22.19	95	137.5	155	160	175
A. tib. post. betr. Bein	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	101.50	39.64	0	97.5	110	117.5	155
Tag 0	86.50	34.58	0	85	96.25	102.5	120
n. 4 Wochen	89.75	34.85	0	80	100	110	120
n. 8 Wochen	87.00	35.61	0	75	90	115	125
n. 12 Wochen	94.69	41.37	0	90	108.8	115	130
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	94.17	24.60	50	82.5	90	101.3	147.5
Tag 0	96.04	43.24	0	82.5	91.3	112.5	170
n. 4 Wochen	85.21	26.17	40	70	88.8	95	140
n. 8 Wochen	83.54	34.22	0	72.5	95	100	130
n. 12 Wochen	93.54	21.54	60	80	90	100	135

Tabelle 1A: *USD-Druckmessung (mmHg, Fortsetzung)*

A. tib. post. nicht betr.B.	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	130.00	31.05	100	105	125	145	190
Tag 0	123.75	33.03	70	102.5	120	152.5	170
n. 4 Wochen	111.88	50.28	0	100	125	142.5	160
n. 8 Wochen	130.00	32.40	70	110	135	155	170
n. 12 Wochen	126.43	29.40	95	95	120	160	170
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	122.22	29.70	90	100	110	150	175
Tag 0	128.33	32.69	85	100	130	150	175
n. 4 Wochen	124.44	33.02	80	110	120	140	185
n. 8 Wochen	112.78	54.72	0	95	115	150	185
n. 12 Wochen	120.56	34.32	80	100	105	160	170
A. dors. ped. betr. Bein	Mittel	Std.- Abw.	Mini- mum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	89.50	38.24	0	85	95	100	150
Tag 0	90.50	16.02	65	75	95	105	107.5
n. 4 Wochen	94.75	25.94	30	95	105	105	115
n. 8 Wochen	99.25	16.16	80	85	97.5	112.5	125
n. 12 Wochen	89.69	39.11	0	85	103.8	110	120
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	74.17	38.84	0	67.5	80	100	125
Tag 0	94.38	15.01	70	85	90	105	125
n. 4 Wochen	86.46	20.90	50	72.5	85	100	130
n. 8 Wochen	89.79	20.35	50	75	90	108.8	120
n. 12 Wochen	87.50	19.37	50	75	90	97.5	125
A. dors. ped. nicht betr.B.							
Placebo							
n. -4 Wochen	118.13	37.12	75	87.5	115	140	185
Tag 0	115.00	38.82	45	97.5	110	145	170
n. 4 Wochen	117.50	35.76	50	97.5	125	140	165
n. 8 Wochen	126.25	32.92	80	95	132.5	155	165
n. 12 Wochen	120.00	36.52	80	90	115	155	180
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	110.00	50.25	0	95	120	145	160
Tag 0	113.89	32.77	75	90	110	130	175
n. 4 Wochen	106.11	37.98	60	70	120	125	165
n. 8 Wochen	115.00	37.75	65	85	120	125	180
n. 12 Wochen	114.44	40.96	65	90	100	155	175

Tabelle 2A: *USD-Druckmessung Knöchel (mmHg)*

	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%- P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	108.00	20.71	80	95	110	110	155
Tag 0	97.50	13.18	80	85	97.5	105	120
n. 4 Wochen	102.00	16.02	70	95	105	115	120
n. 8 Wochen	98.00	16.70	75	80	100	110	125
n. 12 Wochen	106.67	15.00	75	105	105	110	130
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	99.17	19.87	75	90	95	105	145
Tag 0	105.00	27.88	70	85	92.5	120	160
n. 4 Wochen	90.83	21.20	50	80	92.5	97.5	130
n. 8 Wochen	93.75	20.90	50	77.5	95	110	120
n. 12 Wochen	92.92	19.94	60	80	92.5	100	135

Tabelle 3A: *USD-Druckmessung Quotient Knöchel / Oberarm*

	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%- P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	0.74	0.14	0.44	0.70	0.78	0.82	0.92
Tag 0	0.67	0.14	0.44	0.59	0.64	0.79	0.92
n. 4 Wochen	0.68	0.14	0.44	0.62	0.71	0.72	0.96
n. 8 Wochen	0.66	0.13	0.46	0.56	0.67	0.79	0.84
n. 12 Wochen	0.74	0.08	0.65	0.68	0.73	0.79	0.88
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	0.66	0.12	0.48	0.62	0.63	0.72	0.93
Tag 0	0.72	0.17	0.54	0.61	0.69	0.78	1.07
n. 4 Wochen	0.62	0.10	0.44	0.56	0.63	0.67	0.79
n. 8 Wochen	0.64	0.15	0.39	0.56	0.60	0.78	0.85
n. 12 Wochen	0.64	0.13	0.46	0.55	0.63	0.71	0.87

Tabelle 4A: *t-Tests USD-Druckmessung Quotient Knöchel / Oberarm*

Klassifizierung (1 vs. 2)	Variable	Mittel 1	Mittel 2	P-Wert
Placebo vs. Naftidrofuryl	-4 Wochen	0.74	0.66	0.1639
	Tag 0	0.67	0.72	0.4669
	12 Wochen	0.74	0.64	0.0551
-4 Wochen vs. Tag 0	Placebo	0.74	0.67	0.2949
	Naftidrofuryl	0.66	0.72	0.3088
Tag 0 vs. 12 Wochen	Placebo	0.67	0.74	0.2343
	Naftidrofuryl	0.72	0.64	0.1846

Tabelle 5A: $TCPO_2$ in Ruhe (mmHg)

Thorax	Mittel	Std.- Abw.	Mini- mum	25%-P.	Median	75%-P.	Maxi- mum
Placebo							
n. -4 Wochen	55,33	10.82	38	48	57	63	70
n. -2 Wochen	48,89	9.61	32	44	50	55	62
Tag 0	54,56	8.17	42	46	57	61	64
n. 4 Wochen	51,33	14.71	25	45	48	61	76
n. 8 Wochen	54,00	13.42	37	48	50	65	75
n. 12 Wochen	55,13	5.19	48	51.5	55	58	64
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	62,22	14.29	41	53	59	77	83
n. -2 Wochen	63,56	9.18	49	56	65	70	76
Tag 0	63,89	14.33	46	48	67	77	79
n. 4 Wochen	62,67	17.78	40	50	56	80	86
n. 8 Wochen	61,33	15.28	38	49	65	72	81
n. 12 Wochen	57,78	15.28	36	50	56	72	79
Fußbrücken	Mittel	Std.- Abw.	Mini- mum	25%-P.	Median	75%-P.	Maxi- mum
Placebo							
n. -4 Wochen	66.89	11.61	49	61	69	73	84
n. -2 Wochen	66.44	8.16	51	62	68	71	78
Tag 0	63.11	13.63	29	63	67	68	78
n. 4 Wochen	68.44	6.93	58	63	71	71	80
n. 8 Wochen	66.11	9.16	54	59	64	70	82
n. 12 Wochen	67.63	12.59	47	57.5	71	76	85
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	69.78	9.12	57	63	73	77	82
n. -2 Wochen	68.56	13.82	52	59	64	80	94
Tag 0	67.78	10.13	53	63	65	72	87
n. 4 Wochen	69.00	10.33	46	69	73	73	83
n. 8 Wochen	71.78	11.08	58	63	70	77	91
n. 12 Wochen	72.11	12.32	46	66	75	78	86

Tabelle 6A: $TCPO_2$ während Belastung (mmHg)

Fußbrücken	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	49.11	19.30	6	46	59	61	67
n. -2 Wochen	48.67	15.81	11	42	55	59	61
Tag 0	47.67	18.68	10	36	54	56	73
n. 4 Wochen	49.44	21.13	0	46	55	56	71
n. 8 Wochen	46.11	20.13	14	41	51	53	80
n. 12 Wochen	47.50	20.53	5	43.5	48.5	56.5	78
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	49.33	18.39	10	50	55	61	68
n. -2 Wochen	39.89	20.23	2	35	48	53	62
Tag 0	47.11	18.95	7	45	51	57	75
n. 4 Wochen	48.33	17.92	17	40	53	63	68
n. 8 Wochen	56.44	7.96	47	48	56	61	69
n. 12 Wochen	48.44	16.23	11	47	50	58	64

Tabelle 6A: *TCPO₂ während Belastung (mmHg) Fortsetzung*

Thorax	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	54.11	12.42	33	49	58	62	69
n. -2 Wochen	54.22	13.03	32	48	54	61	76
Tag 0	58.33	13.19	43	50	53	61	86
n. 4 Wochen	55.89	14.95	31	46	56	64	82
n. 8 Wochen	56.11	12.50	37	47	57	62	76
n. 12 Wochen	54.63	8.14	46	48.5	51	62	68
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	60.22	14.13	39	55	62	66	81
n. -2 Wochen	64.00	13.04	35	61	65	73	79
Tag 0	62.00	21.10	24	50	60	80	92
n. 4 Wochen	59.89	18.79	30	50	51	73	92
n. 8 Wochen	60.89	15.22	35	51	62	70	87
n. 12 Wochen	61.89	17.77	29	55	60	69	86

Tabelle 7A: *TCPO₂ in der Erholung (Zeit in sec)*

halbe Erhol.	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%- P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	157.78	219.13	0	45	60	105	690
n. -2 Wochen	115.56	183.16	30	40	45	90	600
Tag 0	189.44	227.82	15	60	75	195	685
n. 4 Wochen	208.89	224.04	5	40	135	330	600
n. 8 Wochen	95.00	88.96	0	27.5	75	150	255
n. 12 Wochen	90.00	71.71	0	37.5	67.5	157.5	195
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	125.00	150.31	45	45	70	90	510
n. -2 Wochen	143.89	127.35	20	75	120	150	450
Tag 0	155.00	130.65	40	90	135	165	470
n. 4 Wochen	168.33	231.44	10	30	90	170	750
n. 8 Wochen	210.56	207.72	45	50	170	255	660
n. 12 Wochen	154.44	124.99	40	80	120	165	450
volle Erhol.							
Placebo							
n. -4 Wochen	241.67	257.00	60	110	135	180	840
n. -2 Wochen	286.33	242.40	60	110	190	470	707
Tag 0	259.44	240.58	30	90	150	315	715
n. 4 Wochen	298.33	252.22	30	90	160	555	600
n. 8 Wochen	205.56	165.48	10	90	145	380	450
n. 12 Wochen	148.75	74.15	15	105	152.5	210	240
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	208.89	146.05	90	110	150	225	540
n. -2 Wochen	278.33	166.03	119	150	180	360	556
Tag 0	301.11	118.66	115	210	300	410	480
n. 4 Wochen	240.56	226.50	60	90	165	290	780
n. 8 Wochen	285.78	241.51	80	90	237	325	750
n. 12 Wochen	252.89	138.82	90	160	270	315	520

Tabelle 8A: *TCPO₂ Fußindex (%)*

	n	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo								
n. -4 Wochen	9	71.61	25.47	12.2	63.2	85.5	85.9	92.0
n. -2 Wochen	9	71.76	20.52	21.6	67.7	77.5	84.3	88.2
Tag 0	9	72.60	20.81	34.5	54.5	79.4	85.7	97.0
n. 4 Wochen	9	70.93	29.45	0	64.8	82.8	87.5	94.7
n. 8 Wochen	9	69.02	26.86	22.2	58.6	76.9	86.4	97.6
n. 12 Wochen	8	68.21	26.99	10.6	59.0	73.1	89.5	91.8
	n	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Naftidrofuryl								
n. -4 Wochen	9	71.62	25.32	12.2	74.0	82.5	87.2	91.2
n. -2 Wochen	9	59.15	30.80	3.5	54.7	68.6	82.7	89.8
Tag 0	9	68.17	25.35	13.2	62.5	68.4	86.2	96.6
n. 4 Wochen	9	69.33	22.71	31.3	58.0	72.6	86.3	93.2
n. 8 Wochen	9	79.06	7.21	69.6	73.5	78.6	82.8	92.1
n. 12 Wochen	9	65.75	19.69	23.91	60.3	66.3	79.4	87.9

Tabelle 9A: *TCPO₂ Fuß-Thorax-Index (%)*

	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
Placebo							
n. -4 Wochen	72.83	24.77	14.1	65.3	79.3	89.8	90.8
n. -2 Wochen	65.27	20.21	21.6	55.3	71.1	80.8	84.3
Tag 0	70.62	27.41	36.9	40.2	71.5	90.5	113.5
n. 4 Wochen	64.71	27.37	0	53.9	73.8	79.7	87.3
n. 8 Wochen	65.67	24.42	22.8	55.5	79.9	80.6	90.0
n. 12 Wochen	68.43	26.83	12.0	58.2	74.5	88.6	92.9
Naftidrofuryl							
n. -4 Wochen	75.02	27.87	11.6	65.2	83.5	91.2	104.6
n. -2 Wochen	62.41	32.53	2.5	51.9	78.6	80.2	89.8
Tag 0	72.32	24.96	14.7	70.8	77.0	79.3	100.4
n. 4 Wochen	77.05	35.67	29.3	51.4	81.6	94.8	143.0
n. 8 Wochen	79.71	8.14	70.0	75.5	77.5	86.8	91.4
n. 12 Wochen	63.15	20.50	18.4	54.2	69.4	78.5	81.0

Tabelle 10A: *t-Test: Fußindex*

Klassifizierung (1 vs. 2)	Variable	Mittel 1	Mittel 2	P-Wert
Placebo vs. Naftidrofuryl	-4 Wochen	71.61	71.62	0.9991
	Tag 0	72.60	68.17	0.6907
	12 Wochen	68.21	65.75	0.8311
-4 Wochen vs. Tag 0	Placebo	71.61	72.60	0.9291
	Naftidrofuryl	71.62	68.17	0.7763
Tag 0 vs. 12 Wochen	Placebo	72.60	68.21	0.7106
	Naftidrofuryl	68.17	65.75	0.8235

Tabelle 11A: *t-Test: intraindividuelle Schwankungen* (Mittel = Mittelwert der einzelnen Variationskoeffizienten)

	Mittel	Std.- Abw.	Minimum	25%-P.	Median	75%-P.	Maximum
schmerzfreie Gehstrecke	0.21	0.09	0.08	0.15	0.18	0.28	0.39
Placebo	0.22	0.10	0.11	0.13	0.19	0.31	0.39
Naftidrofuryl	0.21	0.09	0.08	0.15	0.18	0.27	0.39
Ruhe Thorax	0.16	0.09	0.03	0.10	0.16	0.22	0.34
Placebo	0.18	0.10	0.06	0.11	0.14	0.25	0.34
Naftidrofuryl	0.15	0.08	0.03	0.06	0.19	0.22	0.24
Ruhe Fuß	0.10	0.05	0.04	0.06	0.10	0.13	0.24
Placebo	0.10	0.06	0.04	0.06	0.09	0.12	0.24
Naftidrofuryl	0.11	0.05	0.04	0.06	0.11	0.13	0.18
Bel. Fuß	0.27	0.22	0.05	0.13	0.18	0.35	0.88
Placebo	0.21	0.19	0.05	0.11	0.13	0.21	0.65
Naftidrofuryl	0.33	0.25	0.13	0.16	0.20	0.41	0.88
Bel. Thorax	0.15	0.10	0.06	0.08	0.12	0.20	0.41
Placebo	0.18	0.12	0.08	0.09	0.13	0.25	0.41
Naftidrofuryl	0.13	0.06	0.06	0.08	0.09	0.17	0.24

Tabelle 11A: *t-Test: intraindividuelle Schwankungen* (Mittel = Mittelwert der einzelnen Variationskoeffizienten) Fortsetzung

halbe Erhol.	0.60	0.34	0.17	0.32	0.55	0.74	1.45
Placebo	0.74	0.39	0.31	0.51	0.55	1.05	1.45
Naftidrofuryl	0.46	0.23	0.17	0.28	0.37	0.70	0.74
volle Erhol.	0.38	0.21	0.16	0.22	0.29	0.55	0.95
Placebo	0.40	0.19	0.16	0.20	0.49	0.55	0.64
Naftidrofuryl	0.36	0.24	0.20	0.23	0.25	0.34	0.95

4. DISKUSSION

4.1. Diskussion der Methode

Gegenstand dieser Arbeit sind Verlaufsbeobachtungen und Untersuchungsergebnisse bei 22 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II im Alter von 60 bis 62 Jahren.

Bezüglich der Patientencharakteristika bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe.

Allerdings ist die Patientenzahl verglichen mit anderen Studien für eine aussagekräftige Statistik sehr gering.

Eine Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit der Studien liegt an der fehlenden Standardisierung der Studienprotokolle {Cachovan 1997, Lusiani et al. 1988, Mannarino et al. 1987, de Groote et al. 1995}.

Die Studienprotokolle unterscheiden sich bezüglich der Dauer der Run-In- und der Behandlungsphase sowie vor allem durch eine fehlende Trennung der unterschiedlichen Schweregrade der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Zum anderen variieren die Belastungstests erheblich. Es werden Untersuchungen mit einer konstanten Laufgeschwindigkeit (Constant-Load-Test) zwischen 2,0 und 5,9 km/h und Steigungen zwischen 0 und 14% durchgeführt. Des weiteren gibt es Untersuchungen, bei denen die Steigung von 3,2 km/h stufenweise alle 3 Minuten von 0 auf 17,5% gesteigert wird (Graded-Exercise-Test). Das führt unweigerlich zu einer Einschränkung der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

Provokationstests wie die Laufbandbelastung werden zur Verbesserung der diagnostischen und prognostischen Aussagefähigkeit gut kompensierter arterieller Obstruktionen angewendet.

Der Gehtest auf dem Laufband ist jedoch bekanntermaßen schwierig, so dass eine Gewöhnung an die Laufbelastung erforderlich ist. Daraus erklärt sich, daß diese Art des Gehtestes nicht für alle Patienten geeignet ist. Cachovan et al. und Hartmann et al. konnten zeigen, dass eine Gehgeschwindigkeit von 4,8 km/h, entsprechend einem Tempo von 120 Schritten/min. von

älteren Patienten schlecht toleriert wird (Cachovan et al. 1978; Hartmann et al. 1985).

Diese Aussage können wir aufgrund unserer eigenen Erfahrungen mit einer Laufbandbelastung von 5 km/h und 10% Steigung nur bestätigen.

1995 empfahl die Deutsche Gesellschaft für Angiologie in ihren Prüfrichtlinien für Therapiestudien für das Fontaine-Stadium II die Bestimmung der Gehstrecke auf dem Laufband bei einer Steigung von 12% und einer Geschwindigkeit von 3 km/h als Standard. Zusätzlich wurde die Erfassung des aktuellen Körpergewichtes für die Berechnung von Arbeit und Leistung gefordert, um therapeutische Effekte besser beurteilen zu können {Heidrich et al.}.

Diese Empfehlung ist nicht nur aus oben genannten Gründen als sinnvoll zu erachten, sondern dient auch der besseren Vergleichbarkeit von Therapiestudien.

Mithilfe der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung ($tcPO_2$) wird der Sauerstoffgehalt in oberflächlich liegenden Geweben wie der Haut gemessen. Der $tcPO_2$ hängt prinzipiell von der Hautdurchblutung und der Sauerstoffsättigung des Blutes ab. Bei Gefäßgesunden steigt der intramuskuläre Sauerstoffpartialdruck während Belastung, während er bei Patienten mit pAVK abfällt. Die Strandness Theorie besagt, dass ein Absinken des $tcPO_2$ aufgrund eines Steal-Phänomens von vermehrt durchbluteten oberflächlichen Gebieten zugunsten der ischämischen Muskulatur zustande kommt. Dieser Steal-Effekt mit vermehrter Sauerstoffausschöpfung resultiert in einem verminderten Sauerstofftransport in die Haut und somit in einem Abfall des $tcPO_2$. Dies kann ohne eine entsprechende Schmerzsymptomatik stattfinden.

Durch pharmakologische Studien mit Naftidrofuryl konnte eine signifikante Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke während einer standardisierten Laufbandbelastung bei Patienten mit pAVK II gezeigt werden {Adhoute et al. 1986/1990, Kriessmann und Neiss 1988, Trübestein et al. 1984}. Basierend auf diesen Studien und auf der vorliegenden Studie ist es wahrscheinlich, dass die Veränderungen der Hautdurchblutung, gemessen durch die Transo-

xode, indirekt mit den Veränderungen der Durchblutung in der Wadenmuskulatur zusammenhängen.

Trotz weit verbreiteter Anwendung dieser Methode ist die Reproduzierbarkeit, insbesondere unter Belastung, umstritten {Creutzig et al. 1991, Mouren et al. 1996, Rosfors et al. 1994}. Rooke et al. beschrieben intraindividuelle Schwankungen von bis zu 25% {Rooke und Osmundson 1989}.

Weitere Nachteile der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung sind die bestehenden lokalen Einflussgrößen auf den transkutanen Sauerstoffpartialdruck wie der Blutfluss, der Sauerstoffverbrauch und die Diffusionsbedingungen. Insbesondere bei absoluten Sauerstoffpartialdruckmessungen ist zu berücksichtigen, dass z.B. die Dicke der Epidermis, Ödeme etc. die Messwerte beeinflussen. Svedman et al. konnten zeigen, daß es nach vorsichtigem Entfernen der oberen Hautschicht zu einem Anstieg des $tcPO_2$ um 10 mmHg kommen kann {Svedman et al. 1978}. Somit ist es möglich, trotz gleichbleibendem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und maximaler Hyperämie der subepidermalen Kapillaren, interindividuell unterschiedliche transkutane Sauerstoffpartialdrucke zu ermitteln.

Da sich mit einer einzigen transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung die Mikrozirkulation der Haut nur punktuell abbilden lässt, haben Creutzig et al. mit Hilfe von 6 $tcPO_2$ -Elektroden in einem Umkreis von 8 Zentimetern Histogramme der Hautsauerstoffpartialdruckwerte erstellt, die einen reproduzierbaren Überblick über die lokale Mikrozirkulation liefern. Durch Rotation im Uhrzeigersinn wurden dadurch bis zu 80 Messwerte erzielt {Creutzig et al. 1991 und 1995}.

Wie bereits 1985 von Spence et al. beschrieben, unterscheiden sich die z.Zt. erhältlichen $tcPO_2$ Geräte insbesondere durch Zahl und Dicke der Kathodendrähte, Membranmaterial und -dicke, Elektrolytfüllung und Heizvorrichtung {Spence et al.}. Auch muss aufgrund verschiedener polarographischer Sauerstoffdiffusionsfelder eine unterschiedliche Antwortzeit auf reaktive Hyperämie oder Sauerstoffsensitivität (Perfusionsdruck/Minute) berücksichtig-

sichtigt werden. Das heißt die Zeit, die benötigt wird, um nach Anbringen der Elektrode einen stabilen Wert zu erreichen. Elektroden mit einer hohen Permeabilität verfügen über eine rasche Antwortzeit, haben aber andererseits einen erhöhten Sauerstoffverbrauch.

Ein Vergleich der Radiometer-Elektrode mit anderen Elektroden ergab, daß diese Elektrode bei Patienten mit kritischer Ischämie ca. 50% höhere tcPO_2 -Werte verzeichnete. Für die Transoxode fanden sich nach O_2 -Inhalation niedrigere Absolutwerte (ca. -10 mmHg) sowie um 30-50% niedrigere Anstiegsteilheiten. Auch in anderen Studien konnte die trägere Dynamik der Transoxode im direkten Vergleich mit der Radiometer- bzw. der Roche-Kontron-Elektrode bestätigt werden {Lemke und Lübbers 1987}.

Ebenfalls wurden bezüglich der Erholungszeiten nach der Belastung, zur Bestimmung der reaktiven Hyperämie, elektrodenspezifische Unterschiede festgestellt. Die halben Erholungszeiten nach einer 3-4minütigen Okklusion im Bereich der unteren Extremität bei Gefäßgesunden lagen bei der Radiometer-Elektrode bei Gefäßgesunden bei 0,7 Minuten und bei pAVK-Patienten bei 1,6 Minuten {Feenstra et al. 1988, Luisiani et al. 1988, Mannarino et al. 1987}, bei der Roche-Kontron-Elektrode bei Gefäßgesunden bei 1 Minute und bei pAVK-Patienten bei 2,4 Minuten {Cina et al. 1984, Kram et al. 1984 und 1985} und bei der Transoxode bei Gefäßgesunden bei 1,4 Minuten und bei pAVK-Patienten bei 3 Minuten {Esato et al. 1987, Franzeck et al. 1982}.

Die Berücksichtigung dieser speziellen Elektroden-Eigenschaften, insbesondere der Antwortzeit, ist vor allem dann erforderlich, wenn der Schweregrad der Erkrankung und somit der Ischämie zunimmt. Je niedriger der TcPO_2 -Wert im Gewebe ist, desto länger ist die Antwortzeit der Elektrode.

Zusammenfassend richten sich die wesentlichen Kritikpunkte der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung gegen die vielen Einflussfaktoren und die nicht ausreichende Reproduzierbarkeit. Dennoch bietet die Methode im Vergleich mit anderen angiologischen Messverfahren, wie z.B. der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index, der bereits durch den Druck der Blutdruckmanschette eine Ischämie erzeugt, wesentliche Vorteile. Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung ermöglicht beispielsweise kontinuierliche

Messungen während und nach Belastung, ist unabhängig vom Untersucher und vollkommen schmerzlos.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Für Naftidrofuryl, einen Serotonin 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten, liegen durch Studien gesicherte Erkenntnisse vor, daß die schmerzfreie Gehstrecke signifikant verlängert wird {Adhoute et al. 1986 und 1990, Kriessmann und Neiss 1988 Maas et al. 1984, Trübestein et al. 1984}.

Die Wirkung von Naftidrofuryl beruht auf drei Wirkmechanismen: einer vasoaktiven durch Vasodilatation aufgrund einer Relaxation der Gefäßmuskulatur, einer metabolischen durch Verbesserung der Glukoseutilisation sowie einer hämorheologischen durch Verminderung der Erythrozytenaggregation, Verringerung der Erythrozytenrigidität und einer Reduzierung der Thrombozytenaggregation.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung von Therapiestudien, die vom Studiendesign her vergleichbar sind.

Tab. 13: Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien zur Evaluierung der Naftidofuryl-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Alle Studien hatten eine Placebo-Run-In-Phase mit 2-4 Wochen.

Autor	Anzahl der Patienten	Fontaine Stadium	Dosierung (mg/d)	Dauer der Run-In-Phase	Dauer der Behandlung	Gehstrecke (vor Therapie => nach Therapie (in Metern))	Geschwindigkeit, Steigung
Adhoute et al.	94	II	Naftidofuryl 633 in 2 ED Placebo	30 Tage	180 Tage	227=>351 214=>287	3 km/h, 10% Steigung
Adhoute et al.	136	II	Naftidofuryl 600 in 3 ED Placebo	30 Tage	180 Tage	215=>416 215=>313	3 km/h, 10% Steigung
Kriessman + Neiss	136	II	Naftidofuryl 600 in 2 ED Placebo	2 Wochen	12 Wochen	117=>208 121=>163	5 km/h, 7% Steigung
Trübestein et al.	104	Stenose o. Verschluss d. Femoral-, Tibial-, o. Iliakal-Arterie,	Naftidofuryl 600 in 3 ED Placebo	4 Wochen	12 Wochen	137=>230 135=>171	5 km/h, 10% Steigung
Eigene Ergebnisse	22	II	Naftidofuryl 600 in 2 ED Placebo	4 Wochen	12 Wochen	215=> 257 208 => 242	5 km/h, 10% Steigung

Der Vergleich der Ergebnisse unserer Untersuchung mit denen der Literatur belegt ebenfalls eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke sowohl unter Placebo- als auch unter Verumtherapie. Bei vergleichbarem Studiendesign zeigt sich jedoch in den Untersuchungen von Kriessmann et al. und Trübestein et al. eine signifikant verbesserte Gehstrecke unter Verumtherapie.

Kriessmann et al. untersuchten in einer multizentrischen Doppelblindstudie 136 Patienten mit pAVK Stadium II aus 7 Zentren zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Naftidofuryl. Nach einer 2-wöchigen Run-In-Phase erhielten 65 Patienten während der 12-wöchigen Behandlungsphase 2 x 300 mg Naftidofuryl-Hydrogenfumarat und 71 Patienten ein Placebopräparat. Die schmerzfreie Gehstrecke wurde auf dem Laufbandergometer mit

einer Geschwindigkeit von 5 km/h und einer Steigung von 7% bestimmt. Die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke betrug in der Verumgruppe 91 ± 114 m und in der Placebogruppe 42 ± 73 m. Der Unterschied war mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Die Verträglichkeit von Naftidrofuryl-Hydrogenfumarat wurde als sehr gut bezeichnet.

Hier bleibt festzuhalten, daß die Anzahl der in unserer Studie untersuchten Patienten vergleichsweise deutlich kleiner war, so daß keine statistische Relevanz ersichtlich wurde.

Nicht zuletzt war es ein weiteres Ziel unserer Untersuchung nachzuweisen, ob die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung der Gehstreckenbestimmung überlegen war.

Unabhängig von der nachgewiesenen statistisch relevanten Wirkung Naftidrofuryls, stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke auf dem Laufband im Alltag der Patienten klinisch bedeutsam ist.

Durch die Behandlung der peripheren arteriellen Verschußkrankheit sollte gemäß den Prüfrichtlinien für Therapiestudien im Fontaine-Stadium II {Heidrich et al. 1995} bei peripher-arterieller Verschußkrankheit eine Steigerung der schmerzfreien Gehstrecke von 50-60% erzielt werden. Dieser Unterschied muss des weiteren gegenüber Placebo mindestens 30% betragen.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnte im Vergleich zu den zuvor genannten Studien {Adhoute et al. 1990, Kriessmann und Neiss 1988, Lehert et al. 1990, Maass et al. 1984, Trübestein et al. 1984} in unserer Untersuchung keine ausreichende Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke gefunden werden. Beide Veränderungen waren mit $p = 0,31$ (0,83) bzw. $p = 0,14$ (0,25) nicht signifikant.

Bisher gibt es keine generelle Vereinbarung darüber, welche prozentuale Verbesserung der Gehstrecke eine klinische Relevanz darstellt. Somit ist es schwierig zu beurteilen, ob die in unserer Studie gefundene Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke durch Naftidrofuryl (34 m (16,3%)) möglicherweise für die Patienten in ihrem Alltag relevant ist.

Des weiteren gilt es zu berücksichtigen, dass aufgrund der mittleren schmerzfreien Gehstrecke von 177 m in der Placebo-Gruppe und 155 m in der Naftidrofuryl-Gruppe am Beginn der Prüfphase (Tag -4) eine deutliche Beeinträchtigung der schmerzfreien Gehstrecke und damit des Kompensationsgrades der arteriellen Verschlusskrankheit vorliegt. Insbesondere übertrifft die gewählte Belastungsintensität mit einer Laufbandgeschwindigkeit von 5 km/h und einem Steigungswinkel von 10% (ca. 120 Schritte/Min.) bei weitem die täglichen Belastungsanforderungen von Patienten mit einer pAVK im Stadium der Claudicatio intermittens.

Laut Kriessmann und Neiss entspricht eine Gehstreckenverlängerung von 50 m auf ebener Erde bei normalem Gangtempo einer mindestens mit dem Faktor 3 zu multiplizierenden Verbesserung der schmerzfreien Gehleistung {Kriessmann und Neiss, 1988}. Daraus lässt sich für den Alltag dieser Patienten durchaus eine klinisch-relevante Gehstreckenzunahme ableiten.

Die Tatsache, daß eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke auch auf nicht-medikamentösen Ursachen beruhen kann, kann als Erklärung für die gleichzeitige Veränderung in der Verum- und der Placebo-Gruppe dienen. Insbesondere, da die Ergebnisse von Belastungstests den im folgenden genannten sekundären Einflüssen unterworfen sind.

I. Durch regelmäßige medizinische Untersuchungen und eine Sensibilisierung für die ursächlichen Auslöser der Erkrankung kann es zu einer Änderung der Lebensgewohnheiten bezüglich des Rauchverhaltens oder/und einer bewussteren Ernährung gekommen sein.

II. Aufgrund von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen könnte ein Trainingseffekt mit einer Ökonomisierung des Muskelstoffwechsels eingetreten sein. Dieser Trainingseffekt kann bei wiederholten Untersuchungen eine Durchblutungsverbesserung vortäuschen.

Auch wenn dies bei Untersuchungszeiträumen von 2 bis 4 Wochen in der vorliegenden Studie kaum vorstellbar ist, kann man diesen Effekt nicht ausschließen.

III. Ausgelöst durch die regelmäßige Belastungsuntersuchung auf dem Laufband könnte es zu einer Motivationssteigerung zu regelmäßigem Gehtraining gekommen sein.

Studien von Clifford et al. 1980 und Maass et al. 1983 konnten zeigen, daß ein konsequentes Gehtraining eine Steigerung der schmerzfreien Gehstrecke im Mittel um 80-150% ermöglicht {De Felice et al. 1990}.

IV. Der bereits mehrfach in der Literatur beschriebene Placebo-Effekt {Trübestein et al. 1984, Adhoute et al. 1986 und 1990, Lehert et al. 1994} ist ebenfalls als ursächlich für die Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke anzuführen.

Diese Problematik verdeutlicht, daß die alleinige Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke anhand subjektiver Angaben der Patienten, die großen intraindividuellen Schwankungen unterliegen, zur Beurteilung der Effektivität einer medikamentösen Therapie in Langzeitstudien unbefriedigend ist.

Zur differenzierten Beurteilung der Claudicatio intermittens ist es notwendig, die Gehstreckenbeschränkung durch Erfassung der hämodynamischen Veränderungen, insbesondere der Mikrozirkulationsstörungen, objektiv zu erfassen. Belastungstests sind hierzu unumgänglich.

Da die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes eine Methode zur nicht-invasiven und kontinuierlichen Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes durch die Haut ist, haben wir die Untersuchungen mit dieser Meßmethode durchgeführt, um einen objektiveren Parameter zu erhalten und um die pharmakologische Wirkung von Naftidrofuryl zu überprüfen.

In der vorliegenden Studie wollten wir untersuchen, ob durch eine 12-wöchige orale Therapie mit Naftidrofuryl im individuellen Fall oder auch im Gruppenvergleich eine Änderung verschiedenster Parameter der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung am Fuß unter Belastung nachweisbar ist.

Übereinstimmend wurde mit fortschreitender Ischämie, parallel zum klinischen Stadium, eine zunehmende Reduzierung des $tcPO_2$ gefunden. Es zeigte sich jedoch, daß in den meisten Studien, bezogen auf die $tcPO_2$ -Ruhewerte, allenfalls Patienten mit fortgeschrittener Ischämie im Stadium III und IV ausreichend von gefäßgesunden Vergleichspersonen getrennt werden konnten {Clyne et al. 1982, Eickhoff und Engell 1981, Franzeck et al. 1982, Oghi et al. 1981}.

Lusiani et al. verglichen 52 gefäßgesunde Probanden mit 36 Patienten mit pAVK in Stadium I-IV und fanden eine deutliche Überlappung zwischen den beiden Gruppen und zwischen den verschiedenen Stadien der Erkrankung bezüglich des $tcPO_2$ -Ruhewertes. Der Ruhewert lag im Mittel bei $71,2 \pm 14,26$ mmHg in der Kontrollgruppe und bei $51,56 \pm 26,38$ mmHg in der pAVK-Gruppe ($p < 0,01$). Die Autoren stellten damit unter Beweis, daß der diagnostische Wert der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung mit einer Sensitivität von 32% in Ruhe begrenzt ist {Lusiani et al. 1988}.

Auch Schmidt et al. und Bracht et al. bestätigten, daß individuelle Ruhe- $tcPO_2$ -Werte am Fuß bei Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit im Stadium I-III keine hinreichende Trennschärfe zu Gefäßgesunden besitzen {Schmidt et al. 1990, Bracht et al. 1992}.

In unserer Studie stieg der Parameter $tcPO_2$ Fuß in Ruhe in der Placebo-Gruppe von 63 mmHg auf 67 mmHg an, in der Naftidrofuryl-Gruppe stieg er von 68 mmHg auf 72 mmHg. Die Werte zeigten im zeitlichen Verlauf sowie im Gruppenvergleich keine signifikante Änderung, so dass sich die fehlende Aussagekraft des Ruhewertes bei Patienten im Stadium II bestätigte.

Die geringe Sensitivität der Ruhewerte bei Patienten mit Claudicatio intermittens wurde, verschiedenen Studien zufolge, durch eine reaktive Hyperämie bzw. Belastungstests verbessert.

Unter Belastung konnte eine Erniedrigung des Sauerstoffpartialdruckes gezeigt werden {Hauser und Shoemaker 1983, Oghi et al. 1986, Rosfors et al. 1994}.

Hauser und Shoemaker haben bei 12 Patienten mit Claudicatio intermittens im Vergleich mit Gefäßgesunden eine Laufbandbelastung durchgeführt. Sie sahen einen signifikanten Abfall des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes. Jedoch war die Vergleichbarkeit durch eine variable Belastung nur eingeschränkt möglich {Hauser und Shoemaker 1983}.

Ebenso kam es in der Studie von Rosfors et al. zu einem Abfall des $tcPO_2$.

Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass die Messungen unter Belastung einer deutlichen Variation unterliegen und keine direkte oder reproduzierbare Relation zwischen Symptomen der Claudicatio und der $tcPO_2$ Messung besteht. Sie äußerten daraufhin die Vermutung, daß die unterschiedlichen Messungen aufgrund methodischer Faktoren zustande kommen und nicht aufgrund wirklicher lokaler Änderungen der Durchblutung {Rosfors et al. 1994}.

In unserer Studie konnte kein signifikanter Abfall des $tcPO_2$ unter Belastung während der Run-In-Phase objektiviert werden.

Eine mögliche Erklärung für die fehlende Besserung des $tcPO_2$ könnte darauf beruhen, daß die Messungen bei einer Elektrodenkerntemperatur von 44° Celsius erfolgten. Zur Standardisierung der Untersuchungstechniken wurden die meisten Studien mit dieser Elektrodenkerntemperatur durchgeführt.

Untersuchungen von Svedman et al. konnten zeigen, daß eine Elektrodenkerntemperatur über 41°Celsius nicht den transkutanen Sauerstoffpartialdruck erhöht (Svedman et al. 1982). Paradoxerweise senken vasodilatative Medikamente den $tcPO_2$, höchstwahrscheinlich durch eine mikrovaskuläre Umverteilung des Blutflusses zuungunsten der Elektrode. Durch die thermisch induzierte Vasoparalyse können die Perfusionseffekte im Bereich der Mikrozirkulation somit nicht eindeutig abgelesen werden. Deshalb wird von Creutzig et al. eine reduzierte Kerntemperatur von etwa 37°C empfohlen, um pharmakologische Effekte besser beurteilen zu können {Creutzig et al. 1984}.

Im Stadium der Claudicatio intermittens treten bekanntermaßen ischämische Symptome erst bei entsprechender Belastung auf. Belastungstests zur Beurteilung der unteren Extremität betreffen ebenfalls die systemische kardi-

opulmonale Funktion. Durch Bestimmung des Fuß-Thorax-Index (Regional Perfusion Index), Fußindex dividiert durch den Quotienten vom Thoraxwert nach Belastung und in Ruhe, wird die Sauerstoffversorgung der unteren Extremität nach Aussage einiger Autoren verlässlicher angezeigt, als durch die ausschließliche Bestimmung des direkten $tcPO_2$. Allerdings wird dies in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert.

Hauser et al. konnten zeigen, daß dieser Index bei Patienten mit Claudicatio intermittens aufgrund der muskulären Ischämie deutlich erniedrigt ist, wohingegen die Werte bei der gefäßgesunden Kontrollgruppe keine Überlapung mit den Werten der Claudicatio intermittens Patienten ergaben {Hauser et al. 1982}. Sie bezeichneten den Fuß-Thorax-Index somit als hochspezifisch für eine belastungsinduzierte Ischämie der unteren Extremität.

Auch in der Studie von Bracht et al. konnte bei 9 Patienten mit pAVK im Stadium IIb-III vor und nach perkutaner Atherektomie unter Belastung eine signifikante Verbesserung des Fuß-Thorax-Index von 25% auf 85% gezeigt werden {Bracht et al. 1992}.

Andere Autoren wie Byrne et al. hingegen vertreten die Auffassung, dass die zusätzliche Messung am Thorax nur vorzunehmen ist, wenn der periphere Wert außerhalb des Referenzbereiches liegt {Byrne et al. 1984}. Wiederum andere Autoren messen dem Index keine besondere Bedeutung zu {Cina et al. 1984, .Feenstra et al 1988}.

Feenstra et al. fanden in einer Untersuchung des $tcPO_2$ in Ruhe, nach Sauerstoffinhalation und induzierter Ischämie (durch Oberschenkel-Kompression mithilfe einer Blutdruckmanschette) von 10 Gefäßgesunden und 10 Patienten mit einer milden Claudicatio intermittens keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Sie führten dies, ebenso wie Coleman et al., auf die geringe Korrelation zwischen Fuß- und Thorax $tcPO_2$ zurück {Coleman et al. 1986, Feenstra et al. 1988}.

Eine Ursache für die in unserer Studie gefundene Verschlechterung des Fußindex in Bezug auf die schmerzfreie Gehstrecke in beiden Gruppen könnte darauf beruhen, daß die Untersuchungen dieser Studie von einer weiblichen Untersuchungsperson durchgeführt wurden und es sich bei den

untersuchten Patienten vornehmlich um männliche Patienten handelte. Bei der schmerzfreien Gehstrecke handelt es sich bekanntermaßen um einen sehr subjektiven Parameter, dessen Beurteilung deutlich vom Schmerzempfinden des Patienten abhängt. Es ist somit vorstellbar, daß es aufgrund dieser Kriterien zu einer Überschreitung der schmerzfreien Gehstrecke bis hin zur maximalen Gehstrecke gekommen ist.

Ein weiteres Ziel der Studie war es festzustellen, welche Kenngröße der Sauerstoffpartialdruckmessung die engste Korrelation zur Messung der Gehstrecke hat und ob die intraindividuellen Schwankungen der Parameter der Sauerstoffpartialdruckmessung im follow-up geringer sind als die der Gehstreckenbestimmung.

Insbesondere bei Belastungsversuchen erscheinen intraindividuell vergleichende Untersuchungen sinnvoll, da sich gezeigt hat, daß sich das Verhalten des Gewebe-PO₂ bei Patienten auch der gleichen Stadieneinteilung nach Fontaine (IIb) im Anschluss an eine Belastung unterschiedlich gestaltet {Ehrly et al. 1986}. Es wurden daher für jeden einzelnen Patienten Variationskoeffizienten gebildet sowie Korrelationsrechnungen durchgeführt.

Die intraindividuellen Schwankungen der Parameter tcPO₂ in Ruhe auf Thorax und Fußrücken, sowie tcPO₂ während Belastung auf Thorax waren im Durchschnitt geringer als die der schmerzfreien Gehstrecke.

Die geringste Variation hatte der Parameter tcPO₂ in Ruhe auf Fußrücken.

Der Parameter tcPO₂ während Belastung auf Fußrücken wies verglichen mit der schmerzfreien Gehstrecke größere intraindividuelle Schwankungen auf.

Schmidt et al. konnten 1990 im Gegensatz zu den Untersuchungen von Oghi et al. 1986, Hauser und Shoemaker 1982 und Holdich et al. 1986 zeigen, daß bei pAVK-Patienten im Stadium I und IIa eine positive Korrelation zwischen dem Sauerstoffquotienten am Fuß und der schmerzfreien Gehstrecke besteht, was im Unterschied zu konventionellen Untersuchungen wie der

Doppler-Analyse auf der Miterfassung der Mikrozirkulation unmittelbar bei der Belastung beruht.

Bracht et al. untersuchten den transkutanen Sauerstoffpartialdruck unter Laufbandbelastung 30 Patienten mit milder pAVK (Stadium I/IIa) im Vergleich zu 28 gefäßgesunden Probanden. Sie konnten mit $r = 0,61$ und $p < 0,001$ die positive Korrelation des Fuß-Index bestätigen.

In unserer Studie bot der Fußindex ebenfalls die engste Korrelation zur schmerzfreien Gehstrecke. Allerdings war diese Korrelation überraschenderweise negativ.

Und auch der als valider anzusehende Fuß-Thorax-Index erreichte ebenfalls zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Korrelation zur Gehstrecke.

Diese scheinbar paradoxe Korrelation könnte eventuell darauf zurückzuführen sein, daß im Rahmen eines "walking-through-Phänomens" eine besonders starke Sauerstoff-Ausschöpfung stattgefunden hat {Maas et al. 1995}.

Bereits Renkin et al. konnten zeigen, daß bei Belastung und der dabei auftretenden Vasodilatation keine direkte Beziehung zwischen der Durchblutung und der Gewebeversorgung besteht {Renkin et al. 1966 und 1968}.

Bei Patienten mit Durchblutungsstörungen konnten Ehrly et al. nachweisen, daß zwischen den Gewebesauerstoffpartialdruckwerten in Ruhe und venenverschußplethysmographisch bestimmten Durchflußgrößen keine direkte Korrelation besteht; bei einigen Patienten lag trotz relativ niedriger Flußgrößen der lokal gemessene Muskelgewebe- PO_2 noch verhältnismäßig hoch; bei anderen Patienten fand sich trotz guter Flusssituation eine schlechte Gewebeversorgung. Ehrly et al. postulierten aus diesem Grunde eine mikrozirkulatorische Blutverteilungsstörung (Maldistribution) auf der Basis einer funktionellen Kurzschlussdurchblutung bzw. einer Luxusperfusion der kurzen Brückkapillaren zuungunsten der langen, nutritiven Kapillaren {Ehrly und Schroeder 1979, Ehrly 1980}.

Nach unserer Untersuchung lässt sich nicht, wie bereits 1990 von Schmidt et al. festgestellt und 1992 von Bracht et al. bestätigt, schließen, daß $tcPO_2$ -Werte unter Belastung mit der schmerzfreien Gehstrecke korrelieren.

Möglicherweise trifft dies jedoch zu, wenn man ein weites Spektrum der Erkrankung untersucht.

Zur Erfassung nur gradueller Änderungen in konservativen Therapiestudien mit ihrem sehr homogenen Krankengut auf individueller Basis ist die Korrelation jedoch nicht ausreichend. Insbesondere dann nicht, wenn zur Beurteilung nur eine geringe Fallzahl wie in unserer Studie zur Verfügung steht.

Eine Eignung der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung zur objektiven Verlaufskontrolle konservativer Therapien konnte mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Abschließend lässt sich nach Berücksichtigung der Studienlage und unserer Untersuchung folgern, daß die Methode der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung zwar durchaus über eine diagnostische und prognostische Aussagekraft verfügt, diese aber durch entsprechende Modifizierungen insbesondere in milden Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit noch verbessert werden kann.

Mouren et al. konnten zeigen, daß durch eine modifizierte Anwendung der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung, diese durchaus ein objektiver Parameter zur Beurteilung der symptomatischen und asymptomatischen Ischämie sowie einer medikamentösen Therapie darstellen kann. Sie führten eine Messung der $tcPO_2$ Fläche unter der Kurve während der Erholungszeit (nach Belastung) durch und berücksichtigten eine fixe Gehstrecke zur Vermeidung von differenten Ergebnissen aufgrund von unterschiedlichen intrapersonellen Schmerzempfindungen {Mouren et al. 1998}.

Ein weiterer Aspekt zur besseren Aussagekraft der Methode, wäre die Ableitung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes an mehreren Messorten und mehrmalige Wiederholungen der Messungen. Einzelbestimmungen kön-

nen nur eine momentane Situation einer progressiven Erkrankung widerspiegeln.

Der Einsatz von oralem Naftidrofuryl bei peripherer arterieller Verschußkrankheit kann die Symptome der Claudicatio intermittens mit minimalem Risiko von Nebenwirkungen verbessern. Auch wenn nahezu identische hämorheologische Effekte bereits bei einem reinen Gehtraining gesehen wurden, kann durch zusätzliche medikamentöse Vasodilatation der Trainingseffekt unterstützt werden.

Für Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit im Stadium II, bei denen eine Änderung der Lebensgewohnheiten und die Behandlung der Begleiterkrankungen keine ausreichende Verbesserung erzielen, beziehungsweise für die ein Gefäßtraining nicht möglich ist, kann Naftidrofuryl bei kritischer Indikationsstellung eine weitere konservative Therapieoption darstellen.

Allerdings müssen weitere standardisierte Untersuchungen erfolgen, bevor der Einsatz von oralem Naftidrofuryl im Stadium II der pAVK etabliert werden kann.

5. **ZUSAMMENFASSUNG**

Eine Option zur Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II ist die Applikation vasoaktiver Substanzen. Zur Beurteilung der medikamentösen Therapieeffizienz werden die Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke herangezogen. Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcPO₂) erlaubt im Vergleich zur schmerzfreien Gehstrecke möglicherweise eine objektivere Beurteilung der medikamentösen Therapieeffekte.

22 Patienten im Alter von 61 Jahren (im Mittel) wurden im Rahmen einer kontrollierten, prospektiv angelegten Doppelblindstudie zur Beurteilung des Therapieeffektes von Naftidrofuryl in die Untersuchung aufgenommen. 12 Patienten wurden mit Naftidrofuryl (2x300 mg/die p.o.), 10 Patienten mit einem Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt. Die beiden Kollektive unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Morbidität und Gefäßstatus. Bei allen Patienten wurden initial eine Dopplerultraschalluntersuchung, eine Oszillographie sowie eine transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung durchgeführt. Zu weiteren fünf Messzeitpunkten vor/unter Therapie erfolgten Registrierungen des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes vor/unter Belastung.

In der Placebogruppe stieg die schmerzfreie Gehstrecke im Mittel von 177 auf 242 m an, in der Naftidrofuryl-Gruppe von 186 auf 257 m (Differenz 23,5 versus 38,2%; ns). Der Vergleich der transkutan gemessenen PO₂-Werte vor/unter Therapie zeigte keine signifikanten Unterschiede (in Ruhe bzw. unter Belastung) zwischen beiden Kollektiven. Die engste, jedoch negative Korrelation, bestand zwischen schmerzfreier Gehstrecke und dem Fußindex (Quotient aus tcPO₂ Fuß Belastung und tcPO₂ Fuß Ruhe).

Unsere Untersuchungen belegen eine nur leichtgradige Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke sowohl unter Placebo als auch unter Naftidrofuryl-Therapie. Wir erachten die schmerzfreie Gehstrecke als subjektive Angabe

zur Beurteilung einer Therapieeffizienz für nur bedingt geeignet. Die transkutan durchgeführten PO_2 -Messungen haben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo zeigen können. Es bleibt zu diskutieren, ob punktuelle transkutane PO_2 -Messungen den Therapieverlauf zufriedenstellend widerspiegeln können. Andererseits müssen Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden, um die, in unserer Untersuchung nicht ausreichend nachweisbaren positiven Therapieeffekte von Naftidrofuryl zu bestätigen.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
m	Meter
mmHg	mm Quecksilbersäule
O ₂	Sauerstoff
p	statistisches Signifikanzniveau
pAVK	periphere Arterielle Verschußkrankheit
r	Korrelationskoeffizient
S ₂	Serotonin
Tab.	Tabelle
tcPO ₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
°C	Grad Celsius
%	Prozent
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)

- Adhoute** G, Bacourt F, Barral M, Cardon JM, Chevalier JM, Cuny A, Gillet M, Juhan C, Le-guay G, Marion J, et al.: Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* **1986**; 37(3 Pt 1):160-7
- Adhoute** G, Andreassian B, Boccalon H, Cloarec M, Di Maria G, Lefebvre O, Mondine P, Plagnol P, Pointel JP, Quancard X, et al.: Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**;16 Suppl 3: S75-80
- Alanen** A, Kallio T, Lehto I, Wiernsperger N: The effect of naftidrofuryl on red blood cell aggregation detected in vitro with ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**;16 Suppl 3: S33-5
- Anon** Withdrawal of naftidrofuryl infusion (Praxilene Forte). *Curr Probl Pharmacovig* **1995** Jul; 21:7
- Armstrong** ML, Heistad DD: Animal models of atherosclerosis. *Atherosclerosis* **1990**; 85(1): 15-23
- Barradas** MA, Mikhailidis DP: Serotonin, histamine and platelets in vascular disease with special reference to peripheral vascular disease. *Braz J Med Biol Res* **1992**; 25(11): 1063-76
- Barradas** MA, Jagroop IA, Mikhailidis DP: Naftidrofuryl inhibits the release of 5-hydroxytryptamine and platelet-derived growth factor from human platelets. *Clin Chim Acta*. **1994**; 230(2): 157-67
- Barradell** LB, Brogden RN: Oral naftidrofuryl. A review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. *Drugs Aging* **1996**; 8(4): 299-322
- Batay-Csorba** PA, Provan JL, Ameli FM: Transcutaneous oxygen tension measurements in the detection of iliac and femoral arterial disease. *Surg Gynecol Obstet* **1987**;164(2): 102-4
- Becker** HM, Elert O, Haring R, Maurer PC, Raithel D, Sperling M, Stockmann U, Storz LW, Hirche H: Effectiveness of Dusodril-Pi in arterial occlusive diseases. A multicentric double-blind study. *Med Welt* **1979**; 30(43): 1602-6
- Beran** AV, Tolle CD, Huxtable RF: Cutaneous blood flow and its relationship to transcutaneous O₂/CO₂ measurements. *Crit Care Med*. **1981**; 9(10): 736-41
- Bodin** P, Travo P: Effects of naftidrofuryl on the contraction and proliferation of cultured myocytes evoked by serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**;16 Suppl 3: S25-8
- Bollinger** A.: Modern aspects of the physiopathology of arteriosclerosis obliterans. *Z Gesamte Inn Med*. **1979**; 34(8): 87-90
- Bollinger** A.: Drug therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Schweiz Med Wochenschr* **1988**; 118(36): 1283-9
- Bollinger** A: Treatment strategies in arterial occlusive diseases. *Schweiz Rundsch Med Prax* **1993**; 82(47): 1354-8
- Bongard** O, Krahenbuhl B: Pedal blood flow and transcutaneous PO₂ in normal subjects and in patients suffering from severe arterial occlusive disease. *Clin Physiol* **1984**; 4(5): 393-401

- Bongard O**, Krahenbuhl B: Predicting amputation in severe ischaemia. The value of transcutaneous PO₂ measurement. *J Bone Joint Surg Br* **1988**; 70(3): 465-7
- Borzykowski J**, Krahenbuhl B: Measurement of pedal transcutaneous oxygen tension to follow up lower limbs arterial occlusive disease. *Vasa* **1981**; 10(2): 137-40
- Bouroz-Joly J**, Perez-Cousin M, Beregi JP, Hachulla E, Chambon JP, Hatron PY, Devulder B: Evaluation of the revascularization process by staged dynamic transcutaneous oximetry in stage II of obliterative arteriopathy of the lower limbs: a prospective study of 15 patients. *Rev Med Interne* **1997**; 8(11): 49-54
- Bracht C**, Schmidt JA, Polnitz AV, Hofling B: Transcutaneous oxygen pressure in the foot in treadmill stress before and after percutaneous atherectomy. *Vasa* **1992**; 21(3): 258-62
- Braverman IM**: The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* **1997**; 4(3): 329-40
- Burgess EM**, Matsen FA 3rd, Wyss CR, Simmons CW: Segmental transcutaneous measurements of PO₂ in patients requiring below-the-knee amputation for peripheral vascular insufficiency. *J Bone Joint Surg Am.* **1982**; 64(3): 378-82
- Byrne P**, Provan JL, Ameli FM, Jones DP: The use of transcutaneous oxygen tension measurements in the diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Ann Surg* **1984**; 200(2): 159-65
- Cachovan M**: Functional evaluation of intermittent claudication. *Vasa* **1997**; 26(3): 185-9
- Caspary L**, Creutzig A, Alexander K: Wirkung intraarterieller Infusionen auf den Vorfuß tcpO₂ bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit. *Vasa Suppl* **1988**; 23: 54
- Chamontin B**, Boccalon H: Peripheral vasodilators: from the hemodynamic effect to clinical benefit. *Therapie* **1995**; 50(2): 89-93
- Cina C**, Katsamouris A, Megerman J, Brewster DC, Strayhorn EC, Robison JG, Abbott WM: Utility of transcutaneous oxygen tension measurements in peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* **1984**; 1(2): 362-71
- Ciuffetti G**, Paltriccia R, Lombardini R, Lupattelli G, Pasqualini L, Mannarino E: Treating peripheral arterial occlusive disease: pentoxifylline vs exercise. *Int Angiol* **1994**; 13(1): 33-9
- Clifford PC**, Davies PW, Hayne JA, Baird RN: Intermittent claudication: is a supervised exercise class worth while? *Br Med J* **1980**; 280(6230): 1503-5
- Clyne CA**, Galland RB, Fox MJ, Gustave R, Jantet GH, Jamieson CW: A controlled trial of naftidrofuryl (Praxilene) in the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* **1980**; 67(5): 347-8
- Clyne CA**, Ryan J, Webster JH, Chant AD: Oxygen tension of the skin of ischemic legs. *Am J Surg* **1982**; 143(3): 315-8
- Clyne CA**, Ramsden WH, Chant AD, Webster JH: Oxygen tension on the skin of the gaiter area of limbs with venous disease. *Br J Surg* **1985**; 72(8): 644-7
- Cooke JP**, Ma AO: Medical therapy of peripheral arterial occlusive disease. *Surg Clin North Am* **1995**; 75(4): 569-79

- Coleman** LS, Dowd GSE, Bentley G: Reproducibility of tcPO₂ measurements in normal volunteers, Clin. Phys. Physiol. Meas. **1986** 7:259-263
- Couderc** R., Maachi M: Lipoprotein (a): risk factor for atherosclerotic vascular disease important to take into account in practice. Ann Biol Clin (Paris) **1999**; 57 (2): 157-67
- Creutzig** A, Dau D, Alexander K: Transcutaneous oxygen pressure during intra-arterial infusions. Vasa **1984**; 13(3): 207-12
- Creutzig** A, Wuppermann T, Hanauske U, Wrabetz W, Alexander K: Oxygen pressure fields in ulcers of the lower leg. Hautarzt **1985**; 36(11): 612-6
- Creutzig** A, Dau D, Caspary L, Alexander K: Transcutaneous oxygen pressure measured at two different electrode core temperatures in healthy volunteers and patients with arterial occlusive disease. Int J Microcirc Clin Exp **1987**; 5(4): 373-80
- Creutzig** A, Caspary L, Alexander K: The skin oxygen histogram in patients with arterial occlusive disorders. Vasa Suppl **1989**; 27: 225-7
- Creutzig** A, Caspary L, Alexander K: Skin surface oxygen pressure in healthy volunteers and patients with arterial occlusive disease. Int J Microcirc Clin Exp **1991**; 10(3): 231-40
- Creutzig** A, Arnold A, Caspary L, Thum J, Alexander K: Skin oxygen pressure histograms in patients with peripheral arterial occlusive disease during intraarterial and intravenous prostaglandin E₁ infusions of different dosages and their prognostic value. Angiology **1995**; 46(5): 357-67
- Davies** AH, Magee TR, Baird RN, Horrocks M: Praxilene (naftidrofuryl oxalate) as an alternative for the augmentation of femoro-distal bypass blood flow. Eur J Vasc Surg **1992**; 6(3): 299-301
- De Felice** M, Gallo P, Masotti G: Current therapy of peripheral obstructive arterial disease. The non-surgical approach. Angiology **1990**; 41(1): 1-11
- De Groote** P, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Leroy F, Bertrand ME: Local lesion-related factors and restenosis after coronary angioplasty. Evidence from a quantitative angiographic study in patients with unstable angina undergoing double-vessel angioplasty. Circulation **1995**; 91(4): 968-72
- Depairon** M, Depresseux JC, Petermans J, Zicot M: Assessment of flow and oxygen delivery to the lower extremity in arterial insufficiency: a PET-scan study comparison with other methods. Angiology **1991**; 42(10): 788-95
- Diehm** C, Emmerich M, Schork M, Schockel KH: Smoking cessation using alternative nicotine administration in patients with peripheral arterial occlusive disease. Effects on peripheral circulation, hematologic parameters and lipoprotein status. Vasa Suppl **1990**; 29: 1-53
- Dormandy** JA: Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease--the European experience. Vasc Med **1996**; 1(2): 155-8
- Ehrly** AM, Schroeder W: Oxygen pressure values in the ischemic muscle tissue of patients with chronic occlusive arterial disease. Adv Exp Med Biol **1977**; 94: 401-5
- Ehrly** AM, Schroeder W: Zur Pathophysiologie der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit. I. Mikrozirkulatorische Blutverteilungsstörung in der Skelettmuskulatur. Herz/Kreisla **1979**; 11: 275

- Ehrly** AM: New pathophysiological concept of ischemic diseases: Microcirculatory blood maldistribution (MBM). *Bibl Anat* **1980**; 20: 456
- Ehrly** AM: Messung des GewebeSauerstoffpartialdruckes bei Patienten. *Witzrock* **1981**
- Ehrly** AM, Landgraf H, Saeger-Lorenz K, Vogel C: Behavior of muscle tissue oxygen pressure in patients with severe intermittent claudication after oral administration of benzarone. *Med Welt* **1983**; 34(9): 273-4
- Ehrly** AM, Dehn R, Saeger-Lorenz K: Behavior of oxygen pressure in muscle (pO₂) in healthy subjects and in patients with intermittent claudication following standardized foot ergometric exercise. *Vasa Suppl* **1986**; 14: 1-48
- Ehrly** AM, Saeger-Lorenz K: Influence of pentoxifylline on muscle tissue oxygen tension (PO₂) of patients with intermittent claudication before and after pedal ergometer exercise. *Angiology* **1987**; 38(2 Pt 1): 93-100
- Eickhoff** JH, Jacobsen E: Correlation of transcutaneous oxygen tension to blood flow in heated skin. *Scand J Clin Lab Invest* **1980**; 40(8): 761-5
- Eickhoff** JH, Ishihara S, Jacobsen E: Effect of arterial and venous pressures on transcutaneous oxygen tension. *Scand J Clin Lab Invest* **1980**; 40(8): 755-60
- Eickhoff** JH, Engell HC: Transcutaneous oxygen tension (tcPO₂) measurements on the foot in normal subjects and in patients with peripheral arterial disease admitted for vascular surgery. *Scand J Clin Lab Invest* **1981**; 41: 743
- Elert** O, Niebel W, Krause E, Satter P: Beeinflussung des Energiestoffwechsels der minderdurchbluteten Extremitätenmuskulatur durch Naftidrofuryl. *Therapiewoche* **1976**; 26: 3947
- Ernst** E, Fialka V: A review of the clinical effectiveness of exercise therapy for intermittent claudication. *Arch Intern Med* **1993**; 153(20): 2357-60
- Esato** K, O-Hara M, Mohri H: Transcutaneous PO₂ response to transient arterial occlusion in peripheral occlusive disease. *Int Surg* **1987**; 72(2): 115-8
- Feenstra** BW, Meiss L, Montauban van Swijndregt AD, Stigter H, van Urk H: Assessment of peripheral vascular obliterative disease by transcutaneous oxygen tension tests. *Eur J Vasc Surg* **1988**; 2(1): 19-26
- Folkow** B: Pathophysiological aspects of blood flow distal to an obliterated main artery with special regard to the possibilities of affecting the collateral resistance and the arterioles in the distal low-pressure system. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* **1967**; 99: 211-8
- Fowkes** FG: The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* **1988**; 17(2): 248-54
- Franzeck** U.K., Talke P., Bernstein E.F., Goldbranson F.L., Fronek A: Transkutane PO₂-Messungen bei der peripheren arteriellen Verschußkrankheit. *Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten*. Basel: Karger, **1981**; 119-124
- Franzeck** UK, Talke P, Bernstein EF, Golbranson FL, Fronek A: Transcutaneous PO₂ measurements in health and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* **1982**; 91(2): 156-63
- Franzeck** U.K: *Transkutaner Sauerstoffpartialdruck in der klinischen Mikrozirkulation*. Bern, Stuttgart, Toronto: Verlag H. Huber, **1991**

- Gardner** AW, Montgomery PS, Womack CJ, Killewich LA: Smoking history is related to free-living daily physical activity in claudicants. *Med Sci Sports Exerc* **1999**; 31(7): 980-6
- Gannon** MX, Goldman M, Simms MH, Hardman J: Transcutaneous oxygen tension monitoring during vascular reconstruction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **1986**; 27(4): 450-3
- Gill** DS, Barradas MA, Fonseca VA, Gracey L, Dandona P: Increased histamine content in leukocytes and platelets of patients with peripheral vascular disease. *Am J Clin Pathol* **1988**; 89(5): 622-6
- Girolami** B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Buller HR: Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* **1999**; 159(4): 337-45
- Hamann** H, Cyba-Altunbay S: Preoperative determination of optimal amputation level in end-stage arterial occlusive disease. *Vasa* **1995**; 24(3): 258-60
- Hauser** CJ, Shoemaker WC: Hemoglobin solution in the treatment of hemorrhagic shock. *Crit Care Med* **1982**; 10(4): 283-7
- Hauser** CJ, Shoemaker WC: Use of a transcutaneous PO₂ regional perfusion index to quantify tissue perfusion in peripheral vascular disease. *Ann Surg* **1983**; 197(3): 337-43
- Hauser** CJ, Appel P, Shoemaker WC: Pathophysiologic classification of peripheral vascular disease by positional changes in regional transcutaneous oxygen tension. *Surgery* **1984**; 95(6): 689-93
- Hauss** WH: Prevention and therapy of arteriosclerosis (author's transl). *Aktuelle Gerontol* **1978**; 8(12): 653-60
- Haustein** KO: State of the art--treatment of peripheral occlusive arterial disease (POAD) with drugs vs. vascular reconstruction or amputation. *Int J Clin Pharmacol Ther* **1997**; 35(7): 266-74
- Heidrich** H, Barckow D, Grand M, Fontaine L: Clinical studies and animal experiments on the mode of hemodynamic action of naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung* **1972**; 22(6): 1001-4
- Heidrich** H: Vasoactive drugs in peripheral arterial perfusion disorders. Problems, principles and results of the determination of therapeutic efficacy. *Dtsch Med Wochenschr* **1985**; 110(31-32): 1219-24
- Heidrich** H, Cachovan M, Creutzig A, Rieger H, Trampisch HJ: Guidelines for therapeutic studies in Fontaine's stages II-IV peripheral arterial occlusive disease. German Society of Angiology. *Vasa* **1995**; 24 (2): 107-19
- Heistad** DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL: Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res* **1984**; 54(6): 711-8
- Hildebrand** M: Untersuchungen zur Analytik, Pharmakokinetik und Biotransformation des Naftidrofuryl. Inaugural-Dissertation, Berlin **1983**
- Holdich** TA, Reddy PJ, Walker RT, Dormandy JA: Transcutaneous oxygen tension during exercise in patients with claudication. *Br Med J (Clin Res Ed)* **1986**; 292(6536): 1625-8

- Hollenberg** NK: Serotonin and vascular responses. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1988**; 28: 41-59
- Hollenberg** NK, Nie Q: The effect of naftidrofuryl, a 5-HT₂ antagonist, on collateral vascular responses to serotonin and to platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**; 16 Suppl 3: S36-9
- Huch** A, Lubbers DW, Huch R: Continuous PO₂ and heart rate recording in the human newborn. *Adv Exp Med Biol* **1976**; 75: 737-45
- Huch** R, Huch A, Lubbers DW: Transcutaneous measurement of blood PO₂ (tcPO₂) -- Method and application in perinatal medicine. *J Perinat Med* **1973**; 1(3): 183-91
- Huch** R., Lubbers DW, Huch A: Transcutaneous PO₂. Stuttgart, Thieme, **1981**
- Ito** K, Ohgi S, Mori T, Urbanyi B, Schlosser V: Determination of amputation level in ischemic legs by means of transcutaneous oxygen pressure measurement. *Int Surg* **1984**; 69(1): 59-61
- Jonason** T, Jonzon B, Ringqvist I, Oman-Rydberg A: Effect of physical training on different categories of patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand* **1979**; 206(4): 253-8
- Jung** F, Kiesewetter H, Mrowietz C, Leipnitz G, Braun B, Wappler M, Scheffler P, Wenzel E: Hemorrheological, micro- and macrocirculatory effects of naftidrofuryl in an acute study: a randomized, placebo-controlled, double-blind individual comparison. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **1987**; 25(9): 507-14
- Jung** F, Kiesewetter H: The effect of naftidrofuryl on macro- and microcirculation, tissue oxygen supply and blood rheology. *Vasa Suppl* **1989**; 27: 38
- Katsamouris** A, Brewster DC, Megerman J, Cina C, Darling RC, Abbott WM: Transcutaneous oxygen tension in selection of amputation level. *Am J Surg* **1984**; 147(4): 510-7
- Kieffer** E, Bahnini A, Mouren X, Gamand S: A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* **2001**; 20(1): 58-65
- Kienbaum** P, Braun M, Hohlfeld T, Weber AA, Sarbia M, Schror K: Antiatherosclerotic effects of oral naftidrofuryl in cholesterol-fed rabbits involve inhibition of neutrophil function. *J Cardiovasc Pharmacol* **1995**; 25(5): 774-81
- Kiesewetter** H, Jung F: Hemorrheologic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Fortschr Med* **1984**; 102(37): 921-4
- Kirsten** R, Erdeg B, Moxter D, Hesse K, Breidert M, Nelson K: Platelet aggregation after naftidrofuryl application in vitro and ex vivo. *Int J Clin Pharmacol Ther* **1995**; 33(2): 81-4
- Koltringer** P, Langsteger W, Lind P, Reisecker F, Eber O: Modification of blood viscosity and elasticity. Principle therapeutic approach in relation to its pathophysiology. *Fortschr Med* **1992**; 110(7): 105-7
- Kram** HB, Shoemaker WC: Diagnosis of major peripheral arterial trauma by transcutaneous oxygen monitoring. *Am J Surg* **1984**; 147(6): 776-80

- Kram** HB, Appel PL, White RA, Shoemaker WC: Assessment of peripheral vascular disease by postocclusive transcutaneous oxygen recovery time. *J Vasc Surg* **1984**; 1(5): 628-34
- Kram** H.B., Appel P., White R.A., Shoemaker W.C: Assessment of peripheral vascular disease by postocclusive transcutaneous oxygen recovery time. *J Vasc Surg*, **1985**; 628-634
- Kriessmann** A, Radler M: Changes of lower leg blood circulation during oral therapy with naftidrofuryl (dusodril). *Munch Med Wochenschr* **1973**; 115(12): 508-10
- Kriessmann** A, Neiss A: Clinical effectiveness of naftidrofuryl in intermittent claudication. *Vasa Suppl* **1988**; 24: 27-32
- Kronenberg** F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H: Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* **1996**; 33(6): 495-543
- Krupinski** K, Bielawiec M, Szpak A, Plonowski A: Some haemorheological factors and transcutaneous PO₂ in patients with a peripheral arterial occlusive disease after treatment with naftidrofuryl. *Mater Med Pol.* **1994**;26(1): 17-20
- Lanza** F, Hemmendinger S, Cazenave JP: Le naftidrofuryl inhibe sélectivement l'activation des plaquettes sanguines humaines par la sérotonine. *Association of French Pharmacologist* **1987**
- Lassen** NA, Westling H: Blood flow in the low-pressure vascular bed distal to an arterial occlusion. *Scand J Clin Lab Invest* **1969**; 24(2): 97-100
- Lehert** P, Riphagen FE, Gamand S: The effect of naftidrofuryl on intermittent claudication: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**; 16 Suppl 3: S81-6
- Lehert** P, Comte S, Gamand S, Brown TM: Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* **1994**; 23 Suppl 3: S48-52
- Lemke** R, Klaus D: Acute affect of buflomedil hydrochloride (bufedil) on transcutaneously measured oxygen pressures in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa* **1984**; 13(2): 171-4
- Lemke** R, Lubbers DW: The percentual initial slope index of tcPO₂ as a measure of the peripheral circulation and its measurements by different tcPO₂ electrodes. *Adv Exp Med Biol* **1987**; 220: 259-61
- Lepetit** JM, Dumond D, Gros JP: Controle de l'activité du naftidrofuryl à la phase aigue des AVC par l'échocardiographie transcérébrale. *Psychol Med* **1992**; 975-982
- Lusiani** L, Visona A, Nicolini P, Papesso B, Pagnan A: Transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) measurement as a diagnostic tool in patients with peripheral vascular disease. *Angiology.* **1988**; 39(10): 873-80
- Maass** U, Cachovan M, Alexander K: Effect of interval training on walking distance, hemodynamics and ventilation in patients with intermittent claudication. II. Changes of hemodynamics and ventilation. *Vasa* **1983**; 12(4): 326-32
- Maass** U, Amberger HG, Bohme H, Diehm C, Dimroth H, Heidrich H, Heinrich F, Hirche H, Morl H, Muller-Buhl U, et al.: Naftidrofuryl in arterial occlusive disease. Controlled multicenter double-blind study with oral administration. *Dtsch Med Wochenschr* **1984**; 109(19): 745-50

- Maass** U, Goller B, Grothe R, Schneider B: The walking-through phenomenon in arterial occlusive disease. *Vasa* **1995**; 24(3): 233-7
- Mahler** F: Drug therapy of peripheral arterial occlusive disease. *Schweiz Med Wochenschr* **1981**; 111(18): 637-40
- Maloteaux** JM, Haiech J, De Campeneere D, Berta P, Vidal N: Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung* **1986**; 36(8): 1194-8.
- Mannarino** E, Maragoni G, Pasqualini L, Sanchini R, Rossi P, Orlandi U: Transcutaneous oxygen tension behavior in the different stages of peripheral vascular disease and its correlation with ankle/arm pressure ratio and calf blood flow. *Angiology* **1987**; 38(6): 463-8
- Matsen** FA 3D, Bach AW, Wyss CR, Simmons CW: Transcutaneous PO₂: a potential monitor the status of replanted limb parts. *Plast Reconstr Surg* **1980**; 65(6): 732-7
- Mecca** TE, Webb RC: Vascular responses to serotonin in steroid hypertensive rats. *Hypertension*. **1984**; 6(6 Pt 1): 887-92
- Meynaud** A, Grand M, Fontaine L: Effect of naftidrofuryl upon energy metabolism of the brain. *Arzneimittelforschung*. **1973**; 23(10): 1431-6
- Michiels** C, Arnould T, Janssens D, Alexandre I, Houbion A, Remacle J: Effects of naftidrofuryl on hypoxia-induced activation and mortality of human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* **1993**; 267(2): 904-11
- Modesti** PA, Boddi M, Poggesi L, Gensini GF, Neri Serneri GG: Transcutaneous oximetry in evaluation of the initial peripheral artery disease in diabetics. *Angiology* **1987**; 38(6): 457-62
- Moody** AP, al-Khaffaf HS, Lehert P, Harris PL, Charlesworth D: An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol* **1994**; 23 Suppl 3: S44-7
- Moosa** HH, Peitzman AB, Makaroun MS, Webster MW, Steed DL: Transcutaneous oxygen measurements in lower extremity ischemia: effects of position, oxygen inhalation, and arterial reconstruction. *Surgery*. **1988**; 103(2): 193-8
- Morcos** N.C., Purdy R.E., Henry W.L: Vasoreactivity in isolated perfused atherosclerotic human coronary arteries. *Int J Tissue React* **1988**; 3: 167, **1988**
- Morcos** NC, Dinh Q, Henry W, Berns M: Vasoreactivity and structure of human coronary arteries irradiated by excimer laser. *J Clin Laser Med Surg* **1994**; 12(3): 159-63
- Mouren** X, Caillard P, Massonneau M, Thebault B: TcPo₂ measurement reproducibility during stress in stage II obliterative arterial disease. *Angiology* **1996**; 47(4): 329-36
- Mouren** X, Caillard P, Bensoussan JJ, Massonneau M, Gamand S, Stevens WH: The effect of naftidrofuryl on transcutaneous oxygen tension during a treadmill test in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* **1998**; 3(1): 9-14
- Nash** GB, Thomas PR, Dormandy JA: Therapeutic aspects of white blood cell rheology in severe ischaemia of the leg. *J Mal Vasc* **1991**; 16(1): 32-4
- Nordt** FJ, Jack W, Coull BM: Influence of naftidrofuryl, a serotonergic antagonist, on erythrocyte aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**; 16 Suppl 3: S29-32

- Nyborg** NC, Mikkelsen EO.: Serotonin response increases with age in rat coronary resistance arteries. *Cardiovasc Res* **1988**; 22(2): 131-7
- Ohgi** S, Ito K, Mori T: Quantitative evaluation of the skin circulation in ischemic legs by transcutaneous measurement of oxygen tension. *Angiology* **1981**; 32(12): 833-9
- Ohgi** S, Ito K, Hara H, Mori T: Continuous measurement of transcutaneous oxygen tension on stress test in claudicants and normals. *Angiology* **1986**; 37(1): 27-35
- Orlandi** C, Blackshear JL, Hollenberg NK: Specific increase in sensitivity to serotonin of the canine hindlimb collateral arterial tree via the 5-hydroxytryptamine-2 receptor. *Microvasc Res* **1986**; 32(1): 121-30
- Osterholm** JL, Bell J, Meyer R, Pyenson J: Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury. 1. The neurological consequences of intracerebral serotonin injections. 2. Trauma-induced alterations in spinal fluid and brain. 3. Serotonin-induced cerebral edema. *J Neurosurg.* **1969**; 31(4): 408-12
- Oudart** N: Naftidrofuryl inhibits contractions to serotonin in intact and de-endothelialized cerebral arteries in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**; 16 Suppl 3: S45-8
- Ouriel** K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK: Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* **1982**; 91(6): 686-93
- Plotkine** M, Massad L, Alix M, Boulou R: A new arterial thrombosis model to study anti-thrombotic agents: efficacy of naftidrofuryl. *Clin Hemorheol* **1989**; 339-349
- Pointel** JP, Bour C, Isselin J, Braun FM, Merle M, Debry G: Sympathectomy of the digital arteries in acro-syndromes. *J Mal Vasc* **1986**; 11(1): 90-2
- Pries** AR, Secomb TW, Gaehtgens P, Gross JF: Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation. *Circ Res* **1990**; 67(4): 826-34
- Radack** K, Wyderski RJ: Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med* **1990**; 113(2): 135-46
- Ranft** J, Heidrich H, Hirche H: Variability of transcutaneous pO₂ in repeated measurements in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa Suppl* **1988**; 23: 51-3
- Ranft** J, Peters A, Heidrich H: Studies of the correlation of vital capillary microscopy findings and transcutaneous oxygen partial pressure in patients with peripheral arterial occlusive disease (Fontaine stage II-IV). *Vasa* **1987**; 16(1): 25-9
- Renkin** EM, Hudlicka O, Sheehan RM: Influence of metabolic vasodilatation on blood-tissue diffusion in skeletal muscle. *Am J Physiol* **1966**; 211(1): 87-98
- Renkin** EM: Transcapillary exchange in relation to capillary circulation. *J Gen Physiol.* **1968**; 52(1): 96 Suppl-108s
- Reuter** U, Setlak P, Petrow C, Altmann E, Sinz V: Transcutaneous and intracutaneous PO₂ measurements in the assessment of peripheral arterial occlusive diseases. *Z Gesamte Inn Med* **1987**; 42(7): 178-82
- Rooke** TW, Osmundson PJ: Variability and reproducibility of transcutaneous oxygen tension measurements in the assessment of peripheral vascular disease. *Angiology.* **1989**; 40(8): 695-700
- Rosenblum** WI: Inhibition of constriction of cerebral arterioles in vivo by naftidrofuryl. Action against serotonin and dinoprost. *Arzneimittelforschung.* **1987**; 37(5): 495-7

- Rosfors** S, Celsing F, Eriksson M: Transcutaneous oxygen pressure measurements in patients with intermittent claudication. *Clin Physiol* **1994**; 14(4): 385-91
- Ruckley** CV, Callam MJ, Ferrington CM, Prescott RJ: Naftidrofuryl for intermittent claudication: a double-blind controlled trial. *Br Med J* **1978**; 1(6113): 622
- Sanchez** J, Sarue AM, Brunet A, Monod H: Enzymatic adaptations to treadmill training under the influence of naftidrofuryl acid in diaphragm and limb muscles of old rats. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* **1991**; 99(1): 129-34
- Scheffler** A, Rieger H: Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO₂) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia). *Vasa* **1992**; 21(2): 111-26
- Scheffler** A, Driessen G: Experimentelle Wirkungen vasoaktiver Substanzen aus pathophysiologischer Sicht. *Vasa Suppl* **1998**; 53: 43-60
- Scheffler** A, Rieger H.: Value of vasoactive drugs in conservative therapy of peripheral arterial occlusive disease. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* **1999**; 93(9): 639-44
- Scheffler** P, de la Hamette D, Gross J, Mueller H, Schieffer H: Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E1 or intravenous pentoxifylline during training. *Circulation* **1994**; 90(2): 818-22
- Schmidt** JA, Leyhe A, v. Wichert P: Transcutaneous oxygen tension during exercise in patients with arterial occlusive disease of the legs – Fontaine classes I and IIa. *Inn Med* **1987**; 16: 41-46
- Schmidt** JA, Bracht C, Leyhe A, von Wichert P: Transcutaneous measurement of oxygen and carbon dioxide tension (TcPO₂ and TcPCO₂) during treadmill exercise in patients with arterial occlusive disease (AOD)--stages I and II. *Angiology* **1990**; 41(7): 547-52
- Schroeder** W: Nutritive and non-nutritive circulation in skeletal muscle. *Arch Kreislaufforsch* **1966**; 49(1): 36-49
- Shaw** SW, Johnson RH: The effect of naftidrofuryl on the metabolic response to exercise in man. *Acta Neurol Scand* **1975**; 52(3): 231-7
- Shuttleworth** RD, O'Brien JR: Intraplatelet serotonin and plasma 5-hydroxyindoles in health and disease. *Blood* **1981**; 57(3): 505-9
- Slaaf** DW, Reneman RS, Wiederhielm CA: Cessation and onset of muscle capillary flow at simultaneously reduced perfusion and transmural pressure. *Int J Microcirc Clin Exp* **1987**; 6(3): 215-24
- Spatz** M, Cvejic V, Kumami K et al.: Pharmacology of cerebral ischaemia. Amsterdam: Elsevier **1986**; 181-190
- Spence** VA, McCollum PT, McGregor IW, Sherwin SJ, Walker WF: The effect of the transcutaneous electrode on the variability of dermal oxygen tension changes. *Clin Phys Physiol Meas* **1985**; 6(2): 139-45
- Spengel** F, Brown TM, Poth J, Lehert P: Naftidrofuryl can enhance the quality of life in patients with intermittent claudication. *Vasa* **1999**; 28(3): 207-12

- Sufka** KJ, Stratton DB, Giordano J: Regional differences in serotonergic contractile sensitivity mediated by 5-HT₂ receptors in rat aorta. *Artery* **1990**;18(1): 47-53
- Sunder-Plassmann** L, Messmer K, Becker HM: Tissue PO₂ and transcutaneous pO₂ as guidelines in experimental and clinical drug evaluation. *Angiology*. **1981**; 32(10): 686-98
- Sunder-Plassmann** L, Abendroth D, Becker HM: TcPO₂- and tele-thermograms as affected by intravenous and oral buflomedil in patients with advanced arterial occlusive disease. Frankfurt/Main: Bufedil-Symposium **1986**
- Sunder-Plassmann** L, Abendroth D: Einfluss der Mikrozirkulation auf Telethermographie und transcutanen Sauerstoffpartialdruck bei fortgeschrittener arterieller Verschlusskrankheit. In: Blickpunkt Naftidrofuryl/Klaus Hager, Basel: Aesopus-Verlag **1994**
- Svedman** P, Holmberg J, Jacobsson S, Lindell SE, Ponnert L: On the relation between transcutaneous oxygen tension and skin blood flow. *Scand J Plast Reconstr Surg* **1982**; 16(2): 133-40
- Svedman** P, Jacobsson S., Lindell S.E., Ponnert L.: Measurement of transcutaneous oxygen tension: A method for studying the blood supply to the skin. *IRCS Med.Sci.* **1978**; 6, 339
- Szarvasi** E, Bayssat M, Fontaine L, Grand M: Some new naphthalenic structures with antispasmodic activity. *Bull Soc Chim Fr* **1966**; 6: 1838-46
- Taggart** I, Wishart GC, Cuschieri RJ, MacBain GC: Effect of intravenous naftidrofuryl on transcutaneous oxygen pressure in severe peripheral vascular disease. *Angiology* **1989**; 40(10): 895-8
- Thorin** E, Capdeville C, Trockle G, Wiernsperger N, Atkinson J: Chronic treatment with naftidrofuryl attenuates the development of vascular hypersensitivity to serotonin in the spontaneously hypertensive rat. *J Cardiovasc Pharmacol* **1990**; 16 Suppl 3: S54-7
- Toda** N, Hayashi S: Age-dependent alteration in the response of isolated rabbit basilar arteries to vasoactive agents. *J Pharmacol Exp Ther* **1979**; 211(3): 716-21
- Tonnesen** KH: Transcutaneous oxygen tension in imminent foot gangrene. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* **1978**; 68: 107-10
- Toussaint** O, Houbion A, Remacle J: Effects of modulations of the energetic metabolism on the mortality of cultured cells. *Biochim Biophys Acta* **1994**; 1186(3): 209-20
- Trübestein** G, Bohme H, Heidrich H, Heinrich F, Hirche H, Maass U, Morl H, Rudofsky G: Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a controlled multicenter study. *Angiology* **1984**; 35(11): 701-8
- Trübestein** G: Physiologie der peripheren Zirkulation, *Die Innere Medizin*, Stuttgart **1994**: 356-381
- Turpie** AG, de Boer AC, Genton E.: Platelet consumption in cardiovascular disease; *Semin Thromb Hemost* **1982**; 8(3):161-85
- Vanhoutte** PM: Aging and vascular responsiveness. *J Cardiovasc Pharmacol* **1988**; 12 Suppl 8: S11-9

- Welch** KM, Hashi K, Meyer JS: Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1973**; 36(5): 724-35
- Wiernsperger**, NF, Rapin JR: 5-HT₂ receptors in cerebral and peripheral vascular pathology: a review. *J Vasc Med Biol* **1991**; 101-112
- Wiernsperger** NF: Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a targeted therapy of vascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* **1994**; 23 Suppl 3: 37-43
- Williams** LR, Ekers MA, Collins PS, Lee JF: Vascular rehabilitation: benefits of a structured exercise/risk modification program. *J Vasc Surg* **1991**; 14(3):320-6
- Wyss** CR, Matsen FA 3rd, Simmons CW, Burgess EM: Transcutaneous oxygen tension measurements on limbs of diabetic and nondiabetic patients with peripheral vascular disease. *Surgery* **1984**; 95(3): 339-46
- Wyss** CR, Robertson C, Love SJ, Harrington RM, Matsen FA 3rd. Relationship between transcutaneous oxygen tension, ankle blood pressure, and clinical outcome of vascular surgery in diabetic and nondiabetic patients. *Surgery* **1987**; 101(1): 56-62

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Martina Christa Klauck
geboren: 02.10.1963 in Dortmund-Marten
Staatsangehörigkeit deutsch
Konfession: römisch-katholisch

Schul Ausbildung

06/1979 Mittlere Reife am Käthe-Kollwitz-Gymnasium in
Dortmund
12/1989 Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife am
Abendgymnasium in Marburg

Berufsausbildung/Berufstätigkeit

08/1979-01/1982 Ausbildung zur Industriekauffrau
10/1982-03/1990 Berufstätigkeit als Industriekauffrau/kaufm. Angestellte
07/1997-12/98 Ärztin im Praktikum in der Kinderklinik des St. Marien-
hospital in Vechta
01/99-04/00 Assistenzärztin in der Kinderklinik des St. Marienhospi-
tal in Vechta
05/00-08/02 Assistenzärztin in der Kinderklinik des Krankenhauses
Itzehoe
seit 08/02 Assistenzärztin im Altonaer Kinderkrankenhaus in
Hamburg

Hochschulausbildung

10/1990 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Philipps-Universität Marburg
09/1993 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/1996 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/1996-03/1997 Praktisches Jahr im Kreuzspital Chur, Schweiz;
Tulane University Medical Center, New Orleans, USA;

	Philipps-Universität Marburg
04/1997	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01/1999	Approbation als Ärztin
08/2002	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
08/2004	Schwerpunktsbezeichnung Neonatologie

VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Adler	Griss	Paul
Ammon	Habermehl	Remschmidt
Arnold	Happle	Riedmiller
Aumüller	Havemann	Schachtschabel
Basler	Huffmann	Schaumlöffler
Baum	Ihm	Schmitt
Blankenburg	Kaffarnik	Schneider
Daume	Kern	Schulz
Engel	Kleinsasser	Seifert
Eschenbach	Klenk	Seitz
Fruhstorfer	Kraus	Siegrist
Fuhrmann	Krieg	Thomas
Ganz	Kroll	Unsicker
Geus	Lehmann	von Kraft
Golenhofen	Lennartz	von Wichert
Gotzen	Mannheim	Zelder
Gressner	Mannherz	

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. J.A. Schmidt-Lucke für die Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med. U. Koehler sehr herzlich für seine geduldige und tatkräftige Unterstützung bei der endgültigen Fertigstellung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Elmar Feuring und Herrn Heinz Dieter Weidenhausen für ihre freundliche Mithilfe bei der Vorbereitung der Untersuchungen, und allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die, die immer wiederkehrenden Höhen und Tiefen, durch stete Aufmunterung und Zuneigung intensiv begleitet und die Arbeit dadurch vorangetrieben haben.